

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Georges-Louis FILLATRE**

Né le 15 décembre 1913, à Bayeux (Calvados)

TRAITEMENT  
DE LA  
MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE  
A MÉNINGOCOQUES  
PAR LES DÉRIVÉS SULFAMIDÉS

*Président : M. L. TANON, Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Georges-Louis FILLATRE**

Né le 15 décembre 1913, à Bayeux (Calvados)

TRAITEMENT

DE LA

MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

A MÉNINGOCOQUES

PAR LES DÉRIVÉS SULFAMIDÉS

*Président : M. L. TANON, Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

# DOYEN... TIFFENEAU

## I. — PROFESSEURS

MM.

|                                                                |                    |
|----------------------------------------------------------------|--------------------|
| Anatomie .....                                                 | ROUVIERE.          |
| Physiologie .....                                              | Léon BINET.        |
| Physique médicale .....                                        | STROHL.            |
| Chimie médicale .....                                          | POLONOVSKI.        |
| Bactériologie .....                                            | R. DEBRÉ.          |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale .....             | BRUMPT.            |
| Pathologie et thérapeutique générales .....                    | BAUDOUIN.          |
| Pathologie médicale .....                                      | ABRAMI.            |
| Pathologie chirurgicale .....                                  | MONDOR.            |
| Anatomie pathologique .....                                    | LEROUX.            |
| Histologie .....                                               | CHAMPY.            |
| Pharmacologie et matière médicale .....                        | TIFFENEAU.         |
| Thérapeutique .....                                            | HARVIER.           |
| Hygiène et médecine préventive .....                           | TANON.             |
| Médecine légale .....                                          | BALTHAZARD.        |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie .....               | LAIGNEL-LAVASTINE. |
| Pathologie expérimentale et comparée .....                     | FIESSINGER.        |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie .....                 | CHIRAY.            |
| Clinique médicale .....                                        | LOEPER.            |
|                                                                | CARNOT.            |
|                                                                | CLERC.             |
|                                                                | Marcel LABBÉ.      |
| Hygiène et clinique de la première enfance .....               | LEREBOULLET.       |
| Clinique des maladies des enfants .....                        | NOBÉCOURT.         |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale. | H. CLAUDE.         |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .....          | GOUGEROT.          |
| Clinique des maladies du système nerveux .....                 | GUILLAIN.          |
| Clinique des maladies infectieuses .....                       | LEMIERRE.          |
| Clinique chirurgicale .....                                    | CUNÉO.             |
|                                                                | GOSSET.            |
|                                                                | GRÉGOIRE.          |
|                                                                | LENORMANT.         |
| Clinique ophtalmologique .....                                 | TERRIEN.           |
| Clinique urologique .....                                      | CHEVASSUS.         |
|                                                                | COUVELAIRE.        |
| Clinique d'accouchements .....                                 | JEANNIN.           |
|                                                                | LÉVY-SOLAL.        |
| Clinique gynécologique .....                                   | MOCQUOT.           |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .....            | OMBREDANNE.        |
| Clinique thérapeutique médicale .....                          | RATHERY.           |
| Clinique oto-rhino-laryngologique .....                        | LEMAITRE.          |
| Clinique thérapeutique chirurgicale .....                      | Pierre DUVAL.      |
| Clinique propédeutique .....                                   | Maurice VILLARET.  |
| Clinique de la tuberculose .....                               | TROISIER.          |
| Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte .....           | MATHIEU.           |
| Clinique cardiologie .....                                     | LAUBRY.            |
| Clinique de neuro-chirurgie .....                              | Clovis VINCENT.    |
| Assistance médico-sociale .....                                | N...               |
|                                                                | HASARD.            |
|                                                                | HOVELACQUE.        |
|                                                                | MULON.             |
|                                                                | OLIVIER.           |
|                                                                | SANNIÉ.            |
|                                                                | VERNE.             |
| Professeurs sans chaire .....                                  |                    |

R. UNIV.  
BIBLIOTHEEK  
LEIDEN

## II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

### MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.  
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.  
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.  
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.  
 BESANÇON (J.).. Hydrologie.  
 BOULIN ..... Pathologie médicale.  
 BULLIARD .... Histologie.  
 CATHALA ..... Pathologie médicale.  
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.  
 COSTE..... Pathologie médicale.  
 DOGNON ..... Physique.  
 FEY ..... Urologie.  
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale.  
 GALLIARD .... Parasitologie.  
 GASTINEL ..... Bactériologie.  
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie  
                                           chirurgicale.  
 GAYET ..... Physiologie.  
 DE GENNES ... Pathologie médicale.  
 GIROUD ..... Histologie.  
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.  
 HALPHEN ..... Oto-rhino-laryngologie.  
 HUGUENIN .... Anatomie pathologique.  
 JOANNON ..... Hygiène.

### MM.

LACOMME ..... Obstétrique.  
 LANTUÉJOUL .. Obstétrique.  
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.  
 LAVIER..... Parasitologie.  
 LELONG..... Pathologie médicale.  
 LEMAIRE ..... Pathologie expérimentale.  
 LEVEUF ..... Pathologie chirurgicale.  
 M<sup>lle</sup> J. LÉVY.... Pharmacologie.  
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.  
 MÈNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.  
 MOLLARET... Pathologie médicale.  
 MOREAU ..... Pathologie médicale.  
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.  
 MOUQUIN ..... Pathologie médicale.  
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-  
                                           cale.  
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.  
 PORTES ..... Obstétrique.  
 RENARD..... Ophtalmologie.  
 RICHET ..... Physiologie.  
 SÈNEQUE ..... Pathologie chirurgicale.  
 TURPIN ..... Pathologie médicale.  
 VIGNES ..... Obstétrique.  
 WILMOTH ..... Pathologie chirurgicale.

## III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

### POUR LE SERVICE DES EXAMENS

### MM.

ALGLAVE ..... Pathologie chirurgicale.  
 BUSQUET ..... Pharmacologie.  
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.  
 GUÉNIOT ..... Obs étrique.  
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.

### MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.  
 LE LORIER..... Obstétrique.  
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie  
 SCHWARTZ..... Pathologie chirurgicale.  
 VAUDESCAL..... Obstétrique.

#### IV. — AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

##### A TITRE PERMANENT

MM.  
ALAJOUANINE.  
AUBERTIN.  
BRULÉ.  
CHABROL.  
DONZELOT.  
DUVOIR.  
LIAN.  
VALLERY-RADOT  
(Pasteur).  
SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.  
BASSET.  
BROCO.  
CADENAT.  
GATELLIER.  
MOURE.  
QUENU.  
VELTER.

Clinique chirurgicale.

MM.  
ÉCALLE.  
METZGER.

Clinique obstétricale.

#### V. — CHARGÉS DE COURS

MM.  
CHAILLEY-BERT, agrégé .... Éducation physique.  
LEDOUX-LEBARD ..... Radiologie clinique  
RUPPE ..... Stomatologie.  
WEIL-HALLE ..... Puériculture.

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*En témoignage de filiale et sincère reconnaissance.*

A MES FRÈRES

A MES SOEURS

A MA FAMILLE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE  
DE RENNES

A MES MAITRES DE L'HOPITAL DU MANS

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ  
ET DES HOPITAUX DE PARIS

A MONSIEUR R. TIFFENEAU

Interne des Hôpitaux  
Licencié ès sciences

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse  
et nous a guidé dans notre travail. En  
témoignage de gratitude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Membre de l'Académie de Médecine  
Professeur d'Hygiène et de Médecine préventive  
Professeur de Clinique coloniale  
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la  
présidence de cette thèse.*

*Nous lui en exprimons toute notre grati-  
tude.*

# TRAITEMENT DE LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE A MÉNINGOCOQUES PAR LES DÉRIVÉS SULFAMIDÉS

---

## INTRODUCTION

---

Depuis les remarquables travaux parus en février 1935, de Domagk, sur l'efficacité du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, dans les affections à streptocoques, de nombreuses recherches, d'ailleurs couronnées de succès, ont été entreprises par les biologistes, en même temps que les chimistes poursuivant de nombreux essais systématiques s'efforçaient de mettre au point des corps nouveaux plus actifs. Ces efforts ont abouti en France, à la découverte du 1162 F. ou para-amino-phényl-sulfamide. Cette substance cristallisée, incolore bien définie, a été réalisée à l'Institut Pasteur par M. E. Fourneau, assisté de ses collaborateurs M. et Mme Jean Tréfouel, MM. Nitti et Bovet.

Doté d'un radical-sulfamide, ce produit possède des propriétés actives contre certains cocci, non seulement vis-à-vis du streptocoque, mais encore d'autres microbes, comme le pneumocoque, le gonocoque, le colibacille et aussi le méningocoque.

On conçoit quel intérêt apportait cette dernière

constatation, qui laissait entrevoir, à une époque où l'efficacité du sérum antiméningococcique était discutée, de nouvelles méthodes de traitement des méningites cérébro-spinales.

Les premiers, Buttle, Gray et Stephenson ont attiré l'attention sur l'efficacité du sulfamide dans l'infection méningococcique de la souris, mais c'est Schwentker et ses collaborateurs qui en 1937, réalisèrent les premiers essais cliniques, obtenant d'incontestables succès qui semblaient modifier notablement les directives thérapeutiques de la méningite cérébro-spinale.

En effet, quel était avant cette époque, le pronostic de cette maladie et de quelles armes disposait-on pour la combattre ?

Jusqu'aux premières années de ce siècle, la thérapeutique de la méningite cérébro-spinale était purement symptomatique et consistait en balnéation chaude et ponctions lombaires répétées. A cette époque, Dopter considérait que l'affection emportait 70 à 80 % des malades adultes et Netter estimait que chez le nourrisson la mortalité atteignait 95 %.

Ces statistiques se sont complètement modifiées, le jour où Weichselbaum, découvrant la spécificité du microbe en cause, on a commencé à utiliser un sérum destiné à combattre le pouvoir pathogène de ce germe.

C'est en 1906, et surtout à partir de 1908, que le pronostic de cette maladie s'est considérablement

amélioré, la sérothérapie ayant conquis rapidement la faveur de tous les médecins. Et, tous les auteurs sont alors d'accord dans leurs statistiques pour montrer un abaissement de la mortalité de 70-80 % à 20-30 %.

Mais à cette période d'engouement, a succédé une période de calme et surtout depuis 1918, on a opposé à ces statistiques favorables, des observations montrant de graves échecs à tel point que certains auteurs ont été jusqu'à déclarer que la méningite cérébro-spinale n'était influencée en rien par la sérothérapie.

En 1924, M. Tessier qui jusque-là, n'avait eu qu'à se féliciter de la sérothérapie, jeta un cri d'alarme : il accusait une mortalité de 80 % chez ses hospitalisés. Il ne fut pas le seul, beaucoup de médecins vinrent appuyer cette affirmation nouvelle et l'on envisagea rien moins que la faillite de la méthode.

Dix ans plus tard, M. Lemierre montra que la mortalité par méningite cérébro-spinale dans le département de la Seine atteignait 47 %. « Nous avons connu, dit-il, le temps où après une seule injection intra-rachidienne de sérum, l'amélioration était si immédiate et si évidente que l'efficacité du sérum ne pouvait être mise en doute. Il n'en est plus de même aujourd'hui. Malgré l'identification exacte du méningocoque en cause et l'emploi d'un sérum étroitement spécifique, on ne constate plus ces améliorations subites et ceci que le méningocoque A ou B soit en cause. La répétition des injections intra-rachidiennes

de sérum peudant huit jours, quinze jours même, n'est pas le plus souvent heureuse. »

Quelles causes a-t-on invoquées, pour expliquer cette moindre efficacité thérapeutique.

On a incriminé la préparation du sérum, l'entrée en ligne de nouvelles races de méningocoques et notamment du B, le plus virulent de tous les germes, par ses manifestations graves et sa tendance à provoquer de petites hémorragies.

L'âge est aussi un facteur important et chez le nourrisson, il est certain que la mortalité est toujours très élevée.

Les associations microbiennes ont été également incriminées, renforçant le pouvoir pathogène des méningocoques.

Enfin, l'existence de certains cloisonnements permet d'expliquer une partie des échecs ; elle ne saurait cependant être responsable de tous et les diverses techniques proposées pour porter le sérum *in situ*, se sont souvent révélées insuffisantes.

N'ayant pas obtenu de la sérothérapie les résultats qu'on était en droit d'en attendre, nous avons assisté à la naissance de médications adjuvantes.

La vaccinothérapie a été recommandée en 1915, par MM. Boidin et Weissenbach, mais toujours après avoir tenté la sérothérapie. Elle consiste à injecter sous la peau du malade un auto-vaccin.

Cette méthode, semblant à son tour insuffisante, l'abcès de fixation a été utilisé par les mêmes auteurs,

mais n'a pas donné des résultats très satisfaisants.

L'endoprotéinothérapie, préconisée par M. Reilly a donné des succès chez les adultes : elle consiste en injections intra-rachidiennes d'une sorte de vaccin constitué par les produits d'autolyse des corps microbiens.

Enfin, il y a quelques années, la chimiothérapie représentée par les dérivés du jaune d'acridine (gonacrine et trypaflavine) en injections intra-rachidiennes ou intraveineuses, a fourni quelques beaux résultats.

Mais, ce n'est que depuis 1935, date à laquelle Domagk publia ses premiers travaux et où en France, l'école de M. Fourneau découvrit le 1162 F. que la chimiothérapie nous a apporté de très grandes espérances, en partie réalisées maintenant dans la lutte contre les méningites cérébro-spinales et confirmées par de très nombreuses observations tant en France qu'à l'étranger.

Aussi, aujourd'hui, est-il opportun de faire le point. C'est le but de notre travail qui se propose, à la suite d'un cas personnel de guérison d'une méningite cérébro-spinale, par le para-amino-phényl-sulfamide, d'étudier le traitement et le pronostic de cette maladie.

---

## PLAN

---

Dans un premier chapitre, nous rapportons toutes les observations relevées dans la littérature médicale. La plupart des cas exposés dans cette thèse sont des observations françaises, auxquelles nous avons ajouté quelques publications et statistiques de médecins coloniaux et étrangers.

Dans un second chapitre, à la lumière des faits cités, nous étudierons les enseignements qui se dégagent de ces observations et nous proposerons les règles de traitement de la méningite cérébro-spinale à méningocoques.

---

## CHAPITRE I

### Observations et Statistiques

---

Nous rapportons dans ce chapitre, 18 observations de guérisons de méningites cérébro-spinales et 7 publications d'ensemble où les auteurs relatent les résultats obtenus chez plus de 300 malades traités par cette médication.

#### OBSERVATION N° 1

(personnelle).

A. M.... 20 ans, cultivateur, est pris le 10 août 1938, de céphalée, vomissements. Température à 39°9. Le lendemain, tous ces signes s'accroissent et de plus, le malade accuse de violentes douleurs dans les articulations. Il entre à l'hôpital le 12 août.

Le 12 août, à son entrée à l'hôpital, température à 40° ; la céphalée persiste, les douleurs articulaires sont très vives. A l'examen, on note une légère rougeur de la gorge. Pas d'éruption, pas de raideur.

Quand, le 13, au matin, le malade présente un syndrome méningé au complet. Céphalée violente avec nau-

sées ; la raideur de la nuque est manifeste. Le signe de Kernig est net. Température : 39°8. Une ponction lombaire pratiquée immédiatement donne issue à un liquide purulent. Présence de nombreux diplocoques. Gram négatif intra et extra-cellulaires. Très nombreux polynucléaires altérés. L'albumine est à 1 gr. 10, le sucre à 0 gr. 10. On pratique aussitôt une injection intra-rachidienne de 25 cm<sup>3</sup> de sérum polyvalent et 30 cm<sup>3</sup> sous-cutané.

Le 14 août, température à 39°7. Aucune amélioration. On fait une seconde injection de sérum polyvalent de 25 cm<sup>3</sup> intra-rachidienne et 40 cm<sup>3</sup> intra-musculaire.

Le 15 août, devant l'état du malade qui n'a subi aucune amélioration, on décide d'instituer le traitement sulfamidé. Ce jour, le malade reçoit 4 gr. de sulfamide *per os*, en doses fractionnées.

Le 16 août, la température est à 38° ; on constate une amélioration notable des signes méningés. La céphalée s'atténue, les raideurs diminuent. Pendant deux jours encore le malade reçoit 4 gr. de sulfamide *per os*. La température s'abaisse à 37°2, le 17 août.

Le 19 août, la température est à 37°. Les signes méningés ont disparu. L'amélioration est manifeste. Le malade demande à s'alimenter. Le traitement sulfamidé est poursuivi à raison de 2 gr. par jour, jusqu'au 25 août, date à laquelle le malade est considéré comme définitivement guéri. Il sort de l'hôpital le 30 août, complètement rétabli.

OBSERVATION N° 2

(Weill-Hallé, J.-J. Meyer et R. Tiffeneau).

L'enfant Gérard H..., âgé de 13 mois, est entré à l'hôpital le 24 juin 1937, pour un état général grave, s'accompagnant de purpura.

Deux jours avant son entrée, le 22 juin, vers 13 heures, cet enfant a été pris de frissons et sa température montait à 38°5. Le lendemain, 23 juin, s'installait une torpeur progressive. Le soir, la température était à 39°6 et l'éruption purpurique apparaissait. L'enfant n'avait ni vomissements ni diarrhée, ni constipation. Le médecin consulté se montrant assez évasif, les parents devant l'abattement, la fièvre, l'aspect intoxiqué de leur enfant, l'amenaient le lendemain matin, 24 juin, à l'hôpital.

D'emblée, on est frappé par l'abattement, l'aspect profondément infecté de ce petit malade. Température à 41°. Pouls à 140.

L'examen révélait par ailleurs, une petite ecchymose sous-conjonctivale à l'angle externe de l'œil droit et l'existence de quelques taches purpuriques discrètes sur la face antérieure de l'avant-bras gauche et sur le tiers inférieur de la face antéro-externe de la jambe droite.

Poumons, cœur, foie et rate apparaissaient comme cliniquement normaux.

Il n'existait pas de troubles des réflexes, pas de signes méningés, pas même la plus légère raideur de la nuque.

En présence de cette carence de signes cliniques, divers examens furent pratiqués :

1° Une hémoculture sur bouillon-ascite qui ne donne aucun résultat ;

2° Une numération et une formule globulaire : normale ;

3° Un examen cyto-bactériologique des urines : négatif ;

4° Une radiographie du thorax montrant l'intégrité des deux champs pulmonaires.

Le 25 juin (3<sup>e</sup> jour de maladie), la température qui la veille au soir était à 39°6, descend à 38°6, le matin. L'état est stationnaire. Dans l'après-midi, la température remonte à 40° et on note l'apparition d'une légère raideur de la nuque. Une ponction lombaire est immédiatement pratiquée qui ramène un liquide très louche ; 10 cm<sup>3</sup> de sérum anti-méningococcique polyvalent sont immédiatement injectés dans le canal rachidien.

L'examen microscopique du liquide montre de nombreux polynucléaires altérés et une abondance de diplocoques Gram négatif extra et intra-cellulaires. L'albumine est à 0 gr. 71.

Le 26 juin, la température continue à osciller. A 40°, la veille au soir, elle est à 37°8 le matin. La raideur de la nuque, très légère la veille, est maintenant très prononcée et il existe un signe de Kernig manifeste. Une nouvelle ponction lombaire est pratiquée qui ramène un liquide céphalo-rachidien également louche, coulant très difficilement, malgré une compression des jugulaires ; 10 cm<sup>3</sup> de sérum polyvalent sont encore injectés, mais ce n'est que très péniblement, qu'on arrive à pousser l'injection. L'enfant est profondément abattu, son état général est très altéré.

La culture sur gélose-ascite du liquide céphalo-rachi-

dien montre de nombreuses colonies de méningocoques que l'agglutination identifie comme appartenant au groupe de méningocoques B, ce qui sera ultérieurement confirmé par repiquage dans les milieux sucrés.

Devant l'accentuation des signes méningés, la torpeur de plus en plus marquée, connaissant les nombreux échecs de la sérothérapie chez le nourrisson, nous décidons d'utiliser dès lors, la sulfamide comme unique traitement.

Ce jour même, le 26 juin à 13 heures, vingt-quatre heures après l'entrée de l'enfant à l'hôpital, quatre jours après le début des accidents, nous commençons cette nouvelle thérapeutique. Nous donnons le médicament *per os* par prise de 0 gr. 50 dans un peu d'eau sucrée.

Le 26 juin, l'enfant reçoit 1 gr. 50 : première prise à 13 heures, deuxième prise à 17 heures, troisième prise à 23 heures.

La température à 37°8, le matin est à 39°6, le soir.

Le 27 juin, moins de vingt-quatre heures après la première prise de sulfamide, la température du matin est à 37°. Elle ne remontera plus. Les signes méningés persistent intensément cependant ainsi que la torpeur. Le pouls est à 120. Le traitement est poursuivi à raison de 1 gr. 50 par jour en 3 prises (8 h., 16 h., 24 h.).

Le 28 juin, on constate une amélioration clinique considérable. L'enfant s'intéresse au monde extérieur. Il n'y a plus de signe de Kernig, mais la raideur de la nuque est encore marquée. Le pouls reste à 120. Une ponction lombaire ramène un liquide clair comme de l'eau de roche, avec encore de nombreux lymphocytes. Il n'y a pas de germe à l'examen direct, ni après culture. Le traitement

est toujours continué dans les mêmes conditions.

Le 30 juin, nous donnons une dose de 2 gr. en 4 fois. En effet, si la température reste à 37° et au-dessous, si la torpeur disparaît, le pouls plafonne à 120.

Une nouvelle ponction lombaire est pratiquée le 30 juin ; le liquide est absolument limpide. Culture reste négative. On diminue alors la dose de sulfamide pour la réduire à 0 gr. 50 par jour (en 3 fois). Le pouls revient progressivement à la normale. L'enfant reprend du poids. On cesse tout traitement le 6 juillet. Il sort de l'hôpital complètement guéri le 24 juillet.

#### OBSERVATION N° 3

(Armand-Delille, Lestocquoy, Tiffeneau, Wolinetz, Meyer).

Le 30 août 1937, l'enfant Maria R..., 4 ans, est amené aux Enfants-Malades pour syndrome méningé. Les premiers symptômes remontent à quarante-huit heures.

A l'examen, on constate des signes méningés nets, raideur de la nuque, attitude cambrée, signe de Kernig.

Les réflexes rotuliens sont abolis, les pupilles irrégulières, le regard vague et abattu. L'état général est très altéré. Pouls rapide et petit. Température à 37°. Aussitôt la constatation de ces symptômes, on pratique une ponction lombaire qui ramène un liquide franchement purulent, hypertendu, avec albumine à 0,95. Le sucre a disparu, 350 éléments par millimètre cube, pas de lymphocytes, mais de nombreux polynucléaires altérés.

L'examen bactériologique montre la présence de quelques diplocoques à Gram négatif dont la culture faite à

l'Institut Pasteur révèle qu'ils font partie du groupe B.

Immédiatement après la ponction, on procède à une injection intra-rachidienne de 20 cm<sup>3</sup> de sérum polyvalent, 40 cm<sup>3</sup> sous-cutané et 20 cm<sup>3</sup> de sérum antiméningococcique B.

On institue en même temps, le traitement sulfamidique à raison de 2 gr. par voie buccale (en 2 fois à 6 heures d'intervalle).

Le 31 août, l'état demeure sérieux. Le petit malade est très agité. Pouls à 120. Température à 37°. Le malade reçoit alors 4 gr. de sulfamide dans la journée.

Le 1<sup>er</sup> septembre, l'enfant est encore plus agité. Teint plombé, regard vague. Une ponction lombaire donne un liquide louche, non purulent. De plus, le sucre est réapparu ; les polynucléaires sont moins altérés, pas de méningocoques à l'examen direct.

On continue le traitement sulfamidé à raison de 3 gr. par jour. Néanmoins, l'état de la malade s'aggrave et devient presque comateux ; on note l'abolition du réflexe cornéen. On pense alors aux doses peut-être trop élevées de sulfamide et on suspend le traitement.

Le 2 septembre, l'amélioration se fait sentir. L'enfant est plus calme. Les signes méningés ont disparu. Une nouvelle ponction lombaire montre une amélioration du liquide céphalo-rachidien clair, moins hypertendu, avec présence de sucre et disparition des méningocoques.

Le 3 septembre, l'amélioration est encore plus manifeste. On reprend le traitement sulfamidé à raison de 1 gr. dans la journée. Dans les jours suivants, on réalimente l'enfant progressivement. La convalescence fut

entrecoupée de petites infections pulmonaire et urinaire, mais tout s'arrangea. Actuellement, l'enfant est bien portant, sans aucune séquelle de méningite cérébro-spinale.

#### OBSERVATION N° 4

(Béthoux, Gourdon, Rochedix).

Mme B..., âgée de 42 ans, entre dans le Service le 6 juin 1937 avec le diagnostic d'état méningé. Cette affection a débuté deux jours auparavant par de la céphalée, avec température à 39°. Cet état s'aggrave le lendemain et se complique de vomissements à type cérébral et de lipothymies.

A son entrée dans le Service, le malade présente des contractures très nettes, qui se caractérisent par les signes de Kernig et de Brudzinski et par une raideur de la nuque accentuée. Elle se plaint de céphalée violente siégeant au front et au vertex. Elle est très agitée et prononce des paroles incohérentes. Les appareils oculaires et auditifs sont normaux. Sa température à 37,4, montera le lendemain à 39°. Le pouls est à 110. Tension artérielle: 12-8. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Une ponction lombaire, immédiatement pratiquée ramène un liquide trouble, présentant les caractères suivants :

Chlorures : 7 gr. 60 p. 1.000.

Albumine : 6 gr. 25 p. 1.000.

Nombreux polynucléaires, quelques hématies.

A l'examen direct, aucun germe visible. Pas de B. K.

Les cultures sur gélose-ascite restent stériles.

Le 9 juin, malgré l'absence de méningocoques, on pratique une injection intra-rachidienne de 20 cm<sup>3</sup> de sérum anti-méningococcique polyvalent, qui sera continuée chaque jour et aux mêmes doses.

Concurremment, des examens systématiques de liquide céphalo-rachidien sont pratiqués, dont voici les résultats.

Le 9 juin, albumine : 2 gr. Glucose : 0 gr. 55. 1.500 éléments blancs par millimètre cube dont 90 % de polynucléaires. Pas de germes visibles, pas de B. K.

Cependant, la culture sur gélose-ascite, montre la présence de diplocoques Gram négatif, dont ultérieurement on identifie le groupe. Il s'agit du méningocoque B.

Le 11 juin, albumine : 1 gr. 50, glucose : 0 gr. 65.

300 éléments blancs par millimètre cube dont 75 % de lymphocytes. Pas de germes visibles.

Le 12 juin, albumine 2 gr. Glucose : 0 gr. 65.

300 éléments blancs par millimètre cube dont 70 % de lymphocytes. Pas de germes visibles.

Le 14 juin, 1.100 éléments blancs par mm<sup>3</sup> dont 95 % de polynucléaires dégénérés. Pas de germes visibles.

A la culture, présence de méningocoques.

Le 17 juin, 850 éléments par mm<sup>3</sup> dont 90 % de polynucléaires.

On constate la présence de méningocoques intra-cellulaires décelables par la méthode de Gram.

Ce jour-là, 17 juin, la ponction lombaire est difficile à pratiquer. La malade est sensiblement dans le même état. La température qui paraissait avoir cédé au début, remonte progressivement depuis quelques jours et atteint

40°. Devant cet ensemble de faits, on pratique une ponction sous-occipitale. On retire 25 cm<sup>3</sup> d'un liquide trouble et on injecte 20 cm<sup>3</sup> de sérum. Cette injection augmente la céphalée, provoquant un état nauséeux, la température dépasse 40°. De plus, des réactions sériques cutanées apparaissent sous forme d'érythème diffus sur le tronc et sur les cuisses, sans arthralgies.

Le 18 juin, devant les réactions provoquées par l'injection sous-occipitale de sérum, l'impossibilité à passer par la voie lombaire, nous faisons dorénavant 20 cm<sup>3</sup> de sérum chaque jour en injection intra-musculaire, mais en même temps, nous faisons absorber à la malade quotidiennement 4 comprimés de carboxy-sulfamido-chrysoïdine.

A partir de ce jour, la température baisse régulièrement pour atteindre la normale en quatre jours.

Parallèlement, les signes cliniques et humoraux s'amendent, comme en témoignent les examens de liquide céphalo-rachidien pratiqués.

Le 22 juin, 281 éléments par mm<sup>3</sup> dont 50 % de polynucléaires dégénérés. Pas de méningocoques ni à l'examen ni à la culture.

Le 27 juin, température à 37°. On supprime le sérum et on continue la médication organo-soufrée jusqu'au 10 juillet, date de sortie de la malade.

Le 1<sup>er</sup> juillet, la malade se sent très bien, une nouvelle ponction lombaire est pratiquée qui donne des résultats suivants.

Albumine : 0 gr. 75. Glucose : 0 gr. 57.

37 éléments blancs par mm<sup>3</sup>. Les polynucléaires ont

disparu. Pas de germes visibles à l'examen direct les cultures restent stériles.

Le 10 juillet, la malade quitte le Service, complètement rétablie. Elle ne présente aucune séquelle nerveuse ni sensorielle.

#### OBSERVATION N° 5

(Weill-Hallé, Cochemé et Mlle Lautmann).

Nourrisson de 9 mois, entre à l'hôpital le 28 décembre 1937. Il provient d'un milieu suspect, probablement bacillaire et en outre alcoolique.

Il présente une adénopathie rétro-maxillaire droite suppurée. La cuti-réaction est très positive. Cependant, son état général est bon. La courbe de poids est ascendante. La température à 37°. Quand le 8 janvier, la température atteint subitement 39° et s'y maintient, tandis que la courbe de poids s'effondre.

On hésite à porter un diagnostic quand le 10 janvier, apparaît dans la journée, un syndrome méningé extrêmement intense. La ponction lombaire ramène avec difficulté un liquide purulent, épais, laiteux, avec nombreux polynucléaires altérés et diplocoques Gram négatif que la culture précise être du méningocoque B.

On fait immédiatement une injection intra-rachidienne de sérum polyvalent à la dose de 15 cm<sup>3</sup>; vingt-quatre heures plus tard, on administre par la bouche 1 gr. de para-amino-phényl-sulfamide.

Le 12 janvier, au bout de quarante-huit heures, aucun résultat, malgré une nouvelle injection de 10 cm<sup>3</sup> de

sérum intra-rachidienne et de 30 cm<sup>3</sup> sous-cutanée. En plus, à partir de ce jour, l'enfant reçoit 2 gr. de sulfamide dont 1 gr. par la bouche et 1 gr. en suppositoires.

Le 13 janvier, le liquide céphalo-rachidien s'éclaircit un peu.

Le 14 janvier, il est redevenu « eau de roche ».

Ainsi, nous avons obtenu en quatre jours, un liquide stérile avec 60 cm<sup>3</sup> de sérum et 6 gr. de sulfamide.

Le syndrome infectieux disparaît alors rapidement et les signes méningés décroissent. Le traitement est arrêté le 21. Depuis ce moment le nourrisson a repris son poids et son état général est excellent.

#### OBSERVATION N° 6

(Lereboullet).

Enfant de 17 mois, traitée antérieurement dans le Service pour syphilis congénitale ; admise de nouveau le 17 janvier dans un état alarmant, plongée dans la torpeur, température à 40°, la jambe droite rétractée et en flexion. Une ponction lombaire faite d'urgence donne issue à un liquide louche, riche en polynucléaires altérés, contenant des diplocoques Gram négatif, intra et extra-cellulaires. La culture ne pousse pas.

Dès la constatation de ce liquide, on donne 2 gr. de 1162 F (en 4 fois). Le lendemain et le surlendemain, 3 gr. chaque jour. Les deux jours suivants, 2 gr. 5 par jour, en diminuant progressivement les doses.

Parallèlement le 19 janvier, on procède à une injection

intra-rachidienne de 10 cm<sup>3</sup> de sérum anti-méningococcique polyvalent et 20 cm<sup>3</sup> le lendemain.

Mais, dès le 18 janvier, c'est-à-dire avant d'avoir donné du sérum, la température était tombée à 38° et à 37° le lendemain. La torpeur a diminué, puis a disparu. Le membre a repris sa position normale.

Dès le 19, le liquide céphalo-rachidien était clair et les examens ultérieurs n'ont pas permis de déceler de germes, ni à l'examen direct, ni à la culture.

#### OBSERVATION N° 7

(Deglos).

G. Beg..., 10 ans, présente depuis quelques jours de la fièvre, une angine rouge, des troubles gastro-intestinaux, lorsque le 22 janvier 1938, elle est prise de céphalée violente avec nausées. Elle entre le 24 janvier à l'hôpital.

L'enfant pâle, présente un syndrome méningé complet. Quelques éléments purpuriques disséminés. Température à 40°. Pouls : 120. Une ponction lombaire donne issue à un liquide louche avec 3.200 éléments par mm<sup>3</sup> dont 92 % de polynucléaires. Albumine : 0,92. Sucre : 0,20.

Pas de germes intra-leucocytaires. L'ensemencement donne une culture négative.

On pratique aussitôt une injection intra-musculaire de 30 cm<sup>3</sup> de sérum polyvalent antiméningococcique. Aucune injection intra-rachidienne. Mais, le jour même de l'entrée, on institue un traitement sulfamidique qui sera poursuivi pendant trois semaines.

Le 26 janvier, on constate une amélioration notable des signes méningés qui disparaissent au 9<sup>e</sup> jour du traitement.

Le 28 janvier, la ponction lombaire donne un liquide clair avec 440 éléments par mm<sup>3</sup> dont 66 % de polynucléaires. Les jours suivants, la petite malade est prise d'accès fébriles à type palustre. Deux hémocultures restent négatives.

On pratique deux autres ponctions lombaires qui sont normales.

L'enfant quitte le Service le 19 février, complètement rétabli, dans un état général excellent.

La thérapeutique a consisté uniquement, en dehors des 30 cm<sup>3</sup> de sérum intra-musculaire, dans l'emploi du sulfamide à la dose de :

- 4 comprimés les six premiers jours,
- 3 comprimés les trois jours suivants,
- 2 comprimés pendant huit jours,
- 1 comprimé pendant cinq jours.

#### OBSERVATION N° 8

(Mornet et de l'Ecluse).

H. E..., 27 ans, maçon, malade depuis plusieurs jours, est pris le 23 décembre 1937 de céphalée violente avec vomissements.

Température à 38°7. On pense à une grippe. Cependant, la fièvre se maintient à 38°4-39°4, les vomissements persistent et la toux ne cesse pas. Le malade n'est revu que le

29 décembre et présente à ce moment de violentes douleurs articulaires.

Le 4 janvier 1938, le malade est amené à l'hôpital, amaigri et pâle, se plaignant de céphalée et de douleurs dans les articulations. Il ne présente pas d'éruption.

A l'examen, la raideur est manifeste. Le signe de Kernig est net, les réflexes assez vifs. Une ponction lombaire est aussitôt pratiquée et donne issue à un liquide trouble contenant 2.000 éléments par mm<sup>3</sup>, de très nombreux polynucléaires altérés, quelques diplocoques Gram négatif intra et extra-cellulaires, identifiés ultérieurement comme faisant partie du groupe B. Le sucre a disparu, l'albumine est abondante.

Le 5 janvier, on constate du seul fait de la ponction lombaire une atténuation des symptômes et une chute de la fièvre qui tombe à 38°.

On administre par la bouche, en une fois, 3 gr. de carboxy-sulfamido-chrysoïdine. Six heures plus tard, on redonne 1 gr. 60.

Le 6 janvier au matin, la température est à 38°. On donne encore dans la journée 4 gr. 60 du médicament et le soir la température est à 37°1.

Le 7 janvier, même dose. Température à 36°7.

L'amélioration s'accroît manifestement. Toute céphalée a disparu et le malade s'alimente.

Dans la suite, les doses ont été les suivantes :

Du 8 au 14 janvier, 4 gr. 60 de médicament par jour.

Du 14 au 16 janvier, 3 gr. de médicament par jour.

Du 16 au 20 janvier, 2 gr. 40 de médicament par jour.

Du 20 au 22 janvier, 2 gr. de médicament par jour.

Le 18 février, aux dernières nouvelles, le malade est en parfaite santé.

#### OBSERVATION N° 9

(Lemaire, Gillot, Raynal).

C. B..., 18 mois, entre à l'hôpital le 5 mai 1938.

Le début de l'affection remonte au 1<sup>er</sup> mai et s'était manifesté par de la céphalée et des vomissements.

A son entrée à l'hôpital, on note un syndrome méningé très net ; la température est à 39°.

La ponction lombaire, faite immédiatement, ramène un liquide louche, contenant de très nombreux polynucléaires. L'albumine est à 2 gr. 70. Le sucre est absent.

A l'examen direct, on peut voir de très nombreux diplocoques Gram négatif intra et extra-cellulaires, identifiés par la suite comme méningocoques B.

Le traitement suivant a alors été appliqué le jour de son entrée.

1° Dans les premières heures, lavage méningé de 50 cm<sup>3</sup> de sérum physiologique tiède, introduit par voie sous-occipitale et recueilli par voie lombaire ;

2° Sulfamide (1162 F) *per os*, 2 gr. (en 4 prises) ;

3° Bains chauds à 40° toutes les quatre heures.

Ce traitement a été appliqué pendant quatre jours consécutifs. Les modifications observées sont les suivantes :

La température tombe à 37° le second jour ; diminution notable des éléments blancs ; l'albumine passe progressivement de 2 gr. 70 à 0 gr. 60.

Le 7 mai (2 jours après l'entrée à l'hôpital), les ménin-

gocoqués ne sont plus décelables à l'examen direct, ni en cultures.

Le 14 mai, le malade sort de l'hôpital où il est demeuré seulement neuf jours. Il est parfaitement guéri, ne présentant aucune séquelle.

#### OBSERVATION N° 10

(Pujol et Guichon).

Homme de 52 ans, atteint de méningite à méningocoques B est traité, à la quarante-huitième heure de sa maladie par 20 cm<sup>3</sup> de sérum antiméningococcique polyvalent et aussitôt après, pour des raisons matérielles, exclusivement par 1 gr. de sulfamide sous la peau, accompagné de 3 gr. par la bouche. Dès le troisième jour, la température est descendue à la normale. Les signes méningés ont régressé. Le cinquième jour, le liquide céphalo-rachidien est clair.

L'administration de sulfamide est continuée pendant une semaine, à doses décroissantes ; aucun incident, aucune séquelle, aucune rechute.

#### OBSERVATION N° 11

(Tixier).

Un nourrisson de 10 mois, entre à l'hôpital le 24 décembre 1937.

La température est à 40°. Elle reste en plateau pendant cinq jours, sans aucun signe méningé.

Le 30 décembre, apparaît de la raideur de la nuque.

Le 31 décembre, la nuque est en hyperextension forcée. Une ponction lombaire et sous-occipitale pratiquées immédiatement donnent des résultats négatifs. On fait alors une ponction ventriculaire qui ramène un liquide purulent contenant 700 éléments par millimètre cube. A l'examen direct, on voit des diplocoques Gram négatif dont ultérieurement la culture dira qu'ils appartiennent au groupe B.

On injecte aussitôt, dans la cavité ventriculaire 50 cm<sup>3</sup> de sérum antiméningococcique polyvalent.

Le 1<sup>er</sup> janvier 1938, la température et l'état restent les mêmes. On décide alors de cesser le sérum et on fait prendre chaque jour à l'enfant 3 comprimés de sulfamide à 0 gr. 50.

Le 2 janvier, les méningocoques ont disparu. Puis l'état méningé, la température se sont améliorés, lorsque le 6, apparaît une réaction sérique importante.

Le 10 janvier, nouvelle ponction ventriculaire qui ramène un liquide clair avec 6 éléments par millimètre cube, pas de germes.

A partir du 12 janvier, on redonne 8 comprimés de sulfamide chaque jour.

Le 15 janvier, la température est à 37°2. L'enfant est gai; toute raideur a disparu. Il sort de l'hôpital complètement guéri, quelques jours après.

OBSERVATION N° 12

(Tixier).

Odette S..., 21 mois, présente le 20 mars 1938, de la fièvre, des vomissements, une éruption. Ces accidents durent cinq jours, puis l'enfant paraît normale pendant une semaine.

Le 3 avril cependant, la température remonte à 39° et les vomissements reprennent.

Le 5 avril, on note une raideur de la nuque et des membres inférieurs. L'enfant a l'attitude classique de la méningite cérébro-spinale du nourrisson, très obnubilé.

On pratique aussitôt une ponction lombaire qui montre un liquide trouble avec polynucléaires nombreux, des diplocoques. Gram négatif intra et extra-cellulaires que la culture révélera appartenir au groupe B.

On fait immédiatement une injection intra-rachidienne de 20 cm<sup>3</sup> de sérum anti-méningococcique polyvalent et dans l'après-midi, on fait prendre *per os* à l'enfant, 2 comprimés de sulfamide à 0 gr. 50 et 4 comprimés les trois jours suivants.

La température baisse progressivement, les signes s'amendent, l'enfant s'intéresse davantage à ce qui l'entoure.

Le 8 avril, la température est à 37°9.

On fait une ponction lombaire de contrôle qui donne un liquide légèrement louche avec 200 éléments par millimètre cube, absence de germes, culture négative.

Le 9 avril, la raideur de la nuque a presque disparu et

est devenue réductible. Les livres sont un peu cyanosées; on réduit alors la dose à 3 comprimés par jour.

Du 9 au 16 avril, l'enfant semble guéri du point de vue méningé, mais la température oscille toujours entre 37° et 38°.

On donne alors deux comprimés, puis un par jour, lorsque le 17, douze jours après l'injection intra-rachidienne de sérum, la température remonte à 39°8, coïncidant avec une forte réaction sérique.

Le 19, les accidents sériques sont terminés.

Le 23, l'enfant guéri, sans séquelles, quitte l'hôpital. Il a absorbé en dix jours 26 comprimés, soit 13 gr. de sulfamide.

#### OBSERVATION N° 13

(Tixier).

Jocelyne B..., 12 ans, est prise, le 20 mars 1938, de céphalée, vomissements, agitation avec température à 39°.

Le 31 mars, un médecin consulté, constatant la raideur de la nuque, fait une ponction lombaire, retirant un liquide purulent, contenant des diplocoques. Gram négatif intra-cellulaires. Il pratique aussitôt une injection intra-rachidienne de 20 cm<sup>3</sup> de sérum antiméningococcique polyvalent et une injection sous-cutanée de 30 cm<sup>3</sup> de ce même sérum. Puis, il fait entrer l'enfant à l'hôpital le soir même, où l'on constate un état grave, un syndrome méningé au complet. On fait alors absorber à l'enfant 3 gr. de sulfamide par jour en 6 prises.

La ponction lombaire faite à l'hôpital, donne un liquide purulent avec polynucléaires nombreux et diplocoques.

Gram négatif en abondance. La culture est positive, mais l'identification ne peut être faite.

Le 2 avril, les raideurs se sont atténuées, les vomissements ont cessé, la céphalée a disparu, mais l'herpès labial apparaît.

Une ponction lombaire de contrôle est faite qui retire un liquide à peine louche, contenant quelques polynucléaires, quelques diplocoques Gram négatif, mais la culture, cette fois, reste stérile.

Une éruption sérique apparaît ; elle durera jusqu'au 8 avril. Le 5 avril, l'enfant est transformée, elle s'alimente. Elle a absorbé en l'espace de douze jours, 51 comprimés soit 25 gr. 50 de sulfamide.

Le 14 avril, elle sort de l'hôpital complètement rétablie.

#### OBSERVATION N° 14

(Tixier).

Jean Van G..., 13 ans, est pris le 4 mars 1938, de céphalée, vomissements et fièvre (38°6 le matin et 40°6 le soir).

Le 5 mars, les signes méningés s'accroissent, la céphalée devient intense, de vives douleurs sont ressenties au niveau des membres inférieurs.

Le 6 mars, une ponction lombaire retire un liquide purulent et le médecin traitant fait entrer le patient aux Enfants-Malades. A son entrée, il présente au complet, les signes d'une méningite aiguë. La ponction lombaire donne un liquide purulent, contenant de nombreux polynucléaires sans germes visibles. La culture est négative.

Dès son entrée, l'enfant absorbe 2 gr. de sulfamide par vingt-quatre heures.

Le 7 mars, la température descend de 39° à 38°. L'obnubilation cependant est intense. On continue le traitement. Les jours suivants, l'état s'améliore progressivement. Le 8 mars, l'enfant sort de sa torpeur et s'intéresse à ce qui l'entoure. La température est descendue à 37°. L'enfant a reçu en tout 17 gr. 50 de sulfamide.

#### OBSERVATION N° 15

(Marquezy, Launay, Mlle Mage).

Le... B..., âgé de 16 ans, entre à l'Hôpital Bichat, le 2 juillet 1938, se plaignant depuis quelques jours de céphalée tenace.

Le 3 juillet, apparaît la raideur de la nuque. On pratique immédiatement une ponction lombaire qui donne issue à un liquide louche, contenant de nombreux lymphocytes et polynucléaires. Une culture révèle ultérieurement qu'il s'agit du méningocoque B. Aucun traitement n'est institué à l'Hôpital Bichat et le malade est aussitôt transporté à Claude-Bernard.

Le 4 juillet, la température est à 39°7. Le syndrome méningé est des plus nets, s'accompagnant de rougeur pharyngée et d'arthralgies. On administre immédiatement 1 gr. de sulfamide *per os*. A 15 heures, on pratique une ponction lombaire qui donne un liquide louche, contenant 0 gr. 96 d'albumine et des méningocoques à l'examen direct. La culture est positive le lendemain. On prescrit alors 0 gr. 50 de sulfamide toutes les deux heures.

Le 5 juillet, la température est à 38°6. Les signes méningés persistent inchangés. Le malade a alors absorbé 6 gr. de 1162 F. Le liquide céphalo-rachidien est moins trouble. On pratique immédiatement une injection intra-rachidienne de 20 cm<sup>3</sup> de la solution de 1162 F à 0,8 %. On continue l'administration de 7 gr. de sulfamide par vingt-quatre heures.

Du 5 au 10 juillet, la température est à 37°. Très grosse amélioration de l'état général et rétrocession des signes méningés. Le liquide céphalo-rachidien est de plus en plus clair. Les cultures ne poussent plus. Chaque jour, on continue les injections intra-rachidiennes (10, 10, 8, 4 cm<sup>3</sup>). Enfin on continue le 1162 F *per os*, à la dose de 7 gr. par jour.

Le 11 juillet. Température à 37°. On supprime les injections intra-rachidiennes. On continue seulement le traitement buccal.

Cependant, on fait une ponction et on a la surprise de trouver des méningocoques. On pratique alors une nouvelle injection de 1162 F de 6 cm<sup>3</sup> de la solution à 0,8 %.

Du 12 au 18 juillet, on pratique quotidiennement une ponction lombaire et une injection de 1162 F. Le liquide reste stérile et le malade sort de l'hôpital complètement guéri le 6 août.

#### OBSERVATION N° 16

(Marquezy, Launay, Mlle Mage).

Gat..., âgé de 55 ans, est pris le 2 septembre 1938 de céphalée, douleurs articulaires et fièvre. Les jours sui-

vants, la température monte à 40° et l'état général devient franchement mauvais. Un médecin consulté, constate l'existence de signes méningés et fait entrer aussitôt le malade à l'Hôpital Tenon (13 septembre).

Le 13 septembre, température : 37°8. Le syndrome méningé est discret. La ponction lombaire donne un liquide légèrement trouble avec 294 éléments par millimètre cube et nombreux polynucléaires. L'examen direct est négatif. Une culture est faite, qui, le lendemain montre la présence de méningocoques.

Le jour même de son entrée à l'hôpital, le malade a reçu 5 gr. de 1162 F.

Le 14 septembre, le malade est transféré à Claude-Bernard. Le syndrome méningé est fruste, mais on est frappé par l'état de torpeur et d'apathie du malade. La ponction lombaire retire un liquide légèrement trouble contenant 0 gr. 40 d'albumine et 60 éléments par millimètre cube. Pas de méningocoques à l'examen direct, ni à la culture. On administre un traitement uniquement par voie buccale, à raison de 5 gr. de médicament par jour, pendant les premiers jours, puis à doses décroissantes les jours suivants.

Les signes méningés disparaissent. Depuis le 15 septembre le liquide céphalo-rachidien est stérile, avec cultures négatives. L'albumine revient progressivement à la normale. Cependant le malade est toujours obnubilé. Il ne reprendra son psychisme normal que vers le 3 octobre.

OBSERVATION N° 17

(Daré, Mme Zagdoum et Mlle Oemischen).

L'enfant Georges P..., âgé de 16 mois, pesant 9 kgr. 600 entre le 20 septembre 1938, à l'Hôpital des Enfants-Malades, pour état fébrile. Il est tombé malade brusquement l'avant-veille, le 18 septembre. La température était alors à 39°8. Le soir et le lendemain l'enfant vomit à plusieurs reprises.

Le 20 septembre, il est hospitalisé. A son entrée à l'hôpital, la température est à 38°3, les vomissements ont cessé. Il n'existe aucun signe méningé clinique, mais la gorge est rouge, encombrée de muco-pus.

Le 21 septembre, les vomissements reprennent. Pas de Kernig, mais la nuque paraît un peu moins souple que normalement ; aussi pratique-t-on une ponction lombaire qui ramène un liquide nettement purulent : on en retire 25 cm<sup>3</sup> et l'on injecte immédiatement dans le rachis 2 cm<sup>3</sup> d'une solution à 0,8 % de para-amino-phényl-sulfamide. On donne en outre 2 gr. de sulfamide *per os* (les 4 comprimés sont donnés par quart, un toutes les heures et demie).

Le 22 septembre, le syndrome méningé s'accroît : raideur de la nuque manifeste, Kernig, strabisme, état semi-comateux avec mouvements carphologiques ; température à 39°2. L'enfant reçoit alors 5 cm<sup>3</sup> de la solution de sulfamide par voie intra-rachidienne, 1 gr. 50 *per os*, 0 gr. 50 en suppositoire. Cette thérapeutique sera poursuivie encore pendant douze jours ; on ne dépasse pas la dose de 10 cm<sup>3</sup> de sulfamide par voie intra-rachidienne ; les

injections sont pratiquées d'abord tous les jours, puis tous les deux jours jusqu'au 30 septembre.

Du point de vue clinique, dès le 23 septembre, soit quarante-huit heures après le début du traitement, l'état général est très amélioré. La température est à 37°4 ; pas de vomissements. A partir du 25, l'enfant est complètement apyrétique. Le strabisme a disparu le 26, la raideur de la nuque le 27 et à partir du 28, il n'y a plus aucun signe méningé clinique. Les modifications du liquide céphalo-rachidien ont été à peu près parallèles à l'évolution clinique.

La première ponction lombaire avait ramené un liquide très purulent contenant 350 éléments à la cellule de Naegotte, le sucre avait disparu, albumine à 1 gr. 74. Enfin, l'examen direct et la culture révélaient la présence de méningocoques que l'identification montrait appartenir au groupe B.

Dès la seconde ponction lombaire (22 septembre) on note une légère réapparition du sucre, on trouve des germes à l'examen direct, mais la culture est pauvre et pousse difficilement.

Les jours suivants, le liquide s'éclaircit de plus en plus, 500 éléments par millimètre cube. Le sucre est présent, l'albumine diminue. Les cultures sont stériles, mais on trouve encore à l'examen de rares diplocoques à Gram négatif.

A partir du 1<sup>er</sup> octobre, on ne trouve plus de germes à l'examen direct. Le traitement est encore poursuivi pendant quatre jours. Puis on diminue les doses 1 gr., puis

0 gr. 50 de sulfamide *per os*. Tout traitement est suspendu le 6 octobre.

Le 7, on pratique une ponction lombaire qui montre un liquide normal.

Le 11, l'enfant quitte le Service. Il est gai, éveillé, en parfaite santé.

#### OBSERVATION N° 18

(Germain et Gautron, médecins de la Marine).

Le G..., 42 ans, inscrit maritime, entre à l'hôpital maritime de Lorient, le 2 décembre 1938 pour rhumatisme.

Il termine une crise poly-articulaire aiguë qui a débuté il y a douze jours, traitée par le salicylate.

A son arrivée dans notre Service, il est un peu amaigri ; n'accuse plus que de vagues douleurs au niveau des articulations primitivement atteintes, qui ne présentent aucune modification objective. Traitement salicylé. La température tombe à la normale, en quarante-huit heures et s'y maintient le 4 décembre.

Mais à partir du 5, la fièvre reprend ; le malade se plaint seulement de céphalée frontale. Mais rien à l'examen objectif des divers appareils. Il en sera ainsi pendant trois jours.

Le 8 janvier au matin, température : 38°1 ; le tableau clinique se précise : céphalée diffuse et vive, somnolence diurne, constipation ; pas de vomissements ; raideur marquée de la nuque, signes de Kernig, de Brudzinski. Réflexes normaux. Une ponction lombaire retire un liquide céphalo-rachidien trouble, en jet hypertendu,

avec 3.400 leucocytes au millimètre cube, polynucléaires presque exclusifs, très altérés ; présence à l'examen direct de quelques rares diplocoques Gram négatif intra et extra-cellulaires. La culture révèle la présence du méningocoque B.

Albumine : 1 gr. 50. Sucre : 0 gr. 56.

Ce jour même le 8, nous instituons un traitement par le para-amino-phényl-sulfamide : injection intra-rachidienne à 11 heures, de 25 cm<sup>3</sup> de la solution à 0,8 % et, *per os*, 4 gr. échelonnés en 8 prises à partir de midi. Toute la journée, le malade est somnolent, immobile ne répondant pas aux questions qu'on lui pose.

Le 9, au matin, la température tombe à 36°3. L'amélioration est manifeste ; l'obnubilation et la somnolence ont disparu. Cependant les raideurs semblent stationnaires. Le liquide céphalo-rachidien est encore trouble et hypertendu. 3.000 leucocytes par millimètre cube, polynucléaires très altérés. La culture sera encore positive par le méningocoque B.

Albumine à 1 gr. 70. Sucre 0 gr. 50. Taux de sulfamide 2 mgr. 5 %.

On fait une injection intra-rachidienne de 30 cm<sup>3</sup> de sulfamide à 0,8 % et on donne 8 gr. *per os* en 8 prises.

Le 10, l'amélioration s'accroît : le malade a bien dormi, la nuque parfaitement souple, Kernig à peine positif. Liquide céphalo-rachidien légèrement louche, de tension normale avec 1.200 leucocytes par millimètre cube, polynucléaires au taux de 80 %. On trouve encore à l'examen direct, de très rares méningocoques, intra-cellulaires ;

mais la culture sera négative à partir de ce jour et également dans toutes les ponctions suivantes.

Albumine : 1 gr. 35. Sucre : 0 gr. 41. Sulfamide de 3 mgr. 5 %.

On fait une injection intra-rachidienne de 20 cm<sup>3</sup> de sulfamide et on donne 8 gr. *per os*.

Le 11, les progrès sont encore plus marqués ; mais on note une légère cyanose des lèvres et des ongles.

Liquide céphalo-rachidien clair, 400 leucocytes par millimètre cube dont seulement 40 % de polynucléaires. Pas de germes.

Albumine : 1 gr. 35. Sucre 0 gr. 50. Sulfamide : 5 mgr. %.

On donne 6 gr. de sulfamide *per os* ; pas d'injection intra-rachidienne.

Le 12, tous les signes méningés ont disparu ; crise urinaire (3 litres). Mais la cyanose est plus accentuée.

Liquide céphalo-rachidien clair, 375 éléments par millimètre cube dont 90 % de lymphocytes. Pas de germe.

Albumine : 1 gr. 25. Sucre : 0,50. Sulfamide : 6 mgr. %.

Dans le sang, le sulfamide est à 7 mgr. % et présence très nette à l'examen spectroscopique de sulhémoglobine.

Nous croyons prudent de diminuer le traitement sulfamide ; nous faisons encore 20 cm<sup>3</sup> de sulfamide intra-rachidien, mais *per os*, nous ne donnons plus que 1 gr. 60 en 4 prises.

Le 13, la cyanose a disparu, le malade va bien. 520 éléments par millimètre cube. Liquide stérile.

Albumine : 1 gr. 05. Sucre : 0 gr. 45. Sulfamide : 2 mgr. %.

Nous reprenons immédiatement le 1162 F *per os*, à la dose de 4 gr. dans la journée.

Le 14 et le 15, la cyanose n'a pas reparu. Le taux de sulfamide étant un peu faible, on porte la dose à 6 gr., dose qui sera maintenue jusqu'au 20 décembre inclus. Désormais, l'amélioration cytologique du liquide céphalo-rachidien va régulièrement de pair avec l'amélioration chimique.

Du 21 au 23 décembre, la dose quotidienne de 1162 F est portée à 5 gr. Puis à 4 gr. du 24 au 26. à 3 gr. les 27 et 28, à 2 gr. les 29 et 30, date à laquelle nous arrêtons tout traitement.

A partir du 26, nous considérons le malade comme guéri ; il persiste pendant trois semaines une légère lymphocytose (40 éléments environ) et une hyperalbuminose discrète.

Une dernière ponction lombaire le 16 janvier, donne un liquide céphalo-rachidien sensiblement normal.

Le G..., en excellent état ayant eu deux examens bactériologiques du mucus rhino-pharyngé négatifs à huit jours d'intervalle, part en congé le 18 janvier.

\* \* \*

#### PUBLICATION N° I

(Schwentker, Gelman et Long).

Ces auteurs rapportent 11 cas de méningite à méningocoques et 1 cas de septicémie chez des malades de 1 à 34 ans.

Nous donnerons ici le résumé de ces observations.

Ce traitement consista en injections sous-cutanées et intra-spinales de sulfanilamide ; solution à 0,8 % prépa-

rée extemporanément par addition de sulfanilamide à une solution physiologique de NaCl bouillante. Refroidissement à 37° et injection immédiate. L'injection est faite par voie intra-spinale à la dose de 10 cm<sup>3</sup>, 30 cm<sup>3</sup> ; d'une manière générale, la quantité injectée était de 5 à 10 cm<sup>3</sup>, inférieure au volume de liquide céphalo-rachidien prélevé. Par voie sous-cutanée, on injecte environ 100 cm<sup>3</sup> de solution par 18 kgr. de poids du corps. Les deux traitements, intra-rachidien et sous-cutané, ont été répétés toutes les douze heures pendant les deux premiers jours et une fois par jour jusqu'à la guérison évidente. Dans quelques cas, les injections sous-cutanées ont été continuées quelques jours après le traitement rachidien.

Les malades sont examinés au point de vue de la teneur en cellules du liquide céphalo-rachidien et dans ce liquide sont recherchés également le pourcentage de polynucléaires, les globulines, les sucres et les résultats de l'ensemencement.

Le nombre total de cellules tombe rapidement et progressivement chez certains malades, un peu plus tardivement, mais encore rapidement chez d'autres. Chez plusieurs d'entre eux, les cultures de liquide céphalo-rachidien deviennent stériles après le premier traitement ; dans d'autres cas, plusieurs traitements sont nécessaires, mais les méningocoques ont toujours disparu au bout de trois jours ; deux malades ont présenté de l'arthrite transitoire ; un seul cas de mort, le malade ayant été amené dans un état désespéré avec des symptômes encéphaliques ; il mourut de pneumonie le cinquième jour, en dépit du fait que le liquide céphalo-rachidien était stérile

depuis trois jours et que le nombre des cellules était tombé de 2.200 à 158.

Aucun effet fâcheux n'a été observé ; par voie sous-cutanée, la solution est absorbée rapidement et ne provoque pas plus de réaction qu'une simple solution de NaCl. Aucun signe de réaction locale. Donc sur 11 cas, 10 guérisons (le 11<sup>e</sup> cas étant mort de pneumonie).

## PUBLICATION N° II

(Chouroff).

Une épidémie de méningite cérébro-spinale se déclare le 27 février 1938. L'examen et les statistiques portent sur 27 cas. Parmi ces malades, certains sont vaccinés, d'autres vaccinés depuis peu, d'autres enfin non vaccinés.

Les malades non vaccinés entrent au camp d'isolement dans un état grave avec trismus et syndromes bulbaires. On éprouve de grandes difficultés à leur faire avaler le médicament. Mais vingt-quatre heures après, l'état général était grandement amélioré, la photophobie disparaissait au troisième jour. Chez un seul malade, la raideur de la nuque persista huit jours.

Parmi les malades vaccinés récemment, l'amélioration se manifesta très vite, sauf dans un cas où la malade (une fille de 13 ans) resta pendant huit jours dans un état inquiétant.

Parmi les malades vaccinés, l'amélioration se manifesta le jour même après deux prises de sulfamide.

Sur les 27 malades, deux seulement décédèrent, le traitement ayant été institué trop tardivement.

Voici quelles furent les doses employées (chez les adultes) :

4 gr. 80 par jour, soit 16 comprimés de 0 gr. 30 pendant deux jours.

3 gr. 60 par jour, soit 12 comprimés de 0 gr. 30 pendant trois jours.

2 gr. 40 par jour, soit 8 comprimés de 0 gr. 30 pendant quatre jours.

#### PUBLICATION N° III

(Muraz, Chirle, Quéguinier).

Les trois auteurs, médecins coloniaux au Niger, rapportent 242 cas de guérisons de méningite cérébro-spinale sur 271 malades traités par le sulfamide. Soit une mortalité de 10,7 %. *A priori*, ajoutent-ils, ce chiffre paraît supérieur à ce qu'il pourrait être si l'on songe qu'un nombre important de ces malades furent déclarés très tardivement et que leur médication, de ce fait, ne fut pas entreprise au moment le plus opportun.

#### PUBLICATION N° IV

(Morton, Ewing et Ebsworth).

Les auteurs rapportent les observations de trois malades présentant une méningite à méningocoques, traités d'une part par le Prontosil-soluble, d'autre part, par le Prontosil-album par voie buccale, et enfin, par le sérum intrarachidien. La rapidité d'action du traitement a été frap-

pante, ainsi que la modification observée dans le liquide céphalo-rachidien.

Voici la posologie qui a été utilisée (adolescents de 15 à 17 ans).

|                        |                                  |
|------------------------|----------------------------------|
| Prontosil-soluble..... | 10 à 20 cm <sup>3</sup> par jour |
| Prontosil-album.....   | 1 gr. 50-3 gr. —                 |
| Sérum .....            | 10-30 cm <sup>3</sup> —          |

Les auteurs ajoutent qu'il est recommandable de prescrire du bicarbonate de soude, et cela pour prévenir l'acidose.

#### PUBLICATION N° V

(Craddock).

L'auteur relate l'observation d'une malade qu'il a pu traiter avec succès par le sulfanilamide. En douze heures, la température devint normale, après administration de Prontosil-album. Ce dernier fut continué à raison de deux tablettes toutes les huit heures, pendant trois jours, une tablette toutes les huit heures le quatrième jour et une tablette quotidienne les quatre jours suivants.

L'auteur a également traité une seconde malade de la même façon, avec le même succès.

#### PUBLICATION N° VI

(Banks).

L'auteur rapporte ici 3 séries de méningites à méningocoques, traitées par 3 méthodes différentes.

— 38 cas traités par le sérum intra-veineux, intra-rachidien et même intra-ventriculaire.

- 59 cas, par le sérum intra-veineux et le sulfanilamide *per os*,
- 16 cas, uniquement par le sulfanilamide.

Sur 38 malades traités uniquement par la sérothérapie à doses massives, le taux de mortalité a été de 16 % ; il n'y avait pas d'enfants, dans cette série ; d'autre part, il est parfois difficile d'appliquer convenablement cette technique. En général, le liquide céphalo-rachidien est devenu stérile dans les vingt-quatre à quarante-huit heures, mais chez un certain nombre de malades on pouvait encore trouver des méningocoques au bout de quatre à cinq jours et même plus de traitement.

Dans une deuxième série, 59 malades, dont 10 enfants, traités à la fois par le sérum et le sulfanilamide, le taux de mortalité a été de 11,8 % ; les guérisons très rapides, la méthode relativement facile et la stérilisation du liquide céphalo-rachidien en vingt-quatre heures sont tout en faveur de ce traitement.

Quant à la troisième série, 16 malades, elle ne fut traitée que par le sulfanilamide à des doses massives. En effet, au cours des trois premiers jours de traitement l'auteur conseille les doses suivantes :

|                     |                 |          |
|---------------------|-----------------|----------|
| Moins de 1 an.....  | 3 gr.           | par jour |
| — 2 ans.....        | 4 gr. 5         | —        |
| — 5 ans.....        | 4 gr. 5 à 6 gr. | —        |
| — 10 ans.....       | 6 gr. à 7 gr.   | —        |
| — 15 ans.....       | 9 gr. à 10 gr.  | —        |
| Plus de 40 ans..... | 9 gr.           | —        |

(doses réparties en 6 prises, toutes les 4 heures).

Dans le liquide céphalo-rachidien, le taux de sulfamide

s'élève en général à 5 mgr. % et il doit être maintenu à ce niveau pendant trois jours.

La cyanose n'est pas une indication de réduction des doses qui doivent être très importantes au début.

De l'avis de l'auteur, le traitement n'est efficace que dans la période aiguë.

Dans cette dernière série de 16 malades, il n'y eut qu'un décès chez un nourrisson de cinq mois, décès probablement dû à une dose insuffisante de sulfanilamide.

#### PUBLICATION N° VII

(Waghelstein).

L'étude de cet auteur est basée sur l'observation de deux séries de malades atteints de méningites à méningocoques.

La première (77 cas) a été traitée par le sulfanilamide seul.

La deuxième (34 cas) a reçu du sérum en même temps que le sulfanilamide.

L'auteur utilise le 1162 F. en solution par voies sous-cutanée et intra-rachidienne. Par cette dernière voie, il en injecte 5 cm<sup>3</sup> de moins qu'il ne retire de liquide. Par voie hypodermique, réservée aux malades qui vomissent, il prescrit la dose convenable en 2 goutte à goutte par vingt-quatre heures, jusqu'à ce que le malade puisse absorber le produit par la bouche. Il a parfois utilisé une sonde nasale chez les comateux (administration toutes les 4 heures).

En cas d'association séro et chimiothérapie, le sérum est

injecté par voie rachidienne (2 injections de 15 cm<sup>3</sup> au total) et le sulfanilamide prescrit *per os* ou par voie hypodermique (même posologie que sans sérum).

Immédiatement après la ponction lombaire, Waghelsteint fait absorder au malade une dose initiale importante de produit égale à la dose journalière, soit :

|                              |                   |
|------------------------------|-------------------|
| Chez l'adulte .....          | 5 à 6 gr.         |
| Chez l'enfant.....           | 0 gr. 25 par kgr. |
| Chez les grands enfants..... | 1 gr. par 9 kgr.  |

Les liquides sont restreints afin d'obtenir une bonne concentration du produit dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, et la chimiothérapie est continuée pendant une semaine. L'acidose qui pourrait survenir, surtout chez l'enfant, sera combattue par le bicarbonate de soude.

Avec le sulfanilamide seul, la mortalité s'est élevée à 12 %.

L'association sérum-sulfamide a comporté une mortalité de 13 %.

Les cultures faites à partir du liquide céphalo-rachidien, devinrent stériles (après 12 ou 24 heures de traitement) d'une façon bien plus nette dans les cas où le produit fut donné toutes les quatre heures par la bouche ou par la sonde nasale, que chez les malades traités par voie hypodermique.

---

## CHAPITRE II

### Des enseignements que l'on peut tirer des observations rapportées.

---

Les statistiques de guérisons, rapportées au chapitre précédent, sont assez éloquentes, pour justifier aujourd'hui, l'emploi du sulfamide, dans le traitement des méningites cérébro-spinales.

De plus, nous pouvons remarquer que ces observations comportent des cas multiples, très différents tant par l'âge des malades que par la gravité de leur état et la spécificité du germe en cause.

Nous rapportons 7 observations de nourrissons (Obs. n<sup>os</sup> 2-5 6 9-11-12-17), 4 observations chez des malades âgés de 40 à 55 ans (Obs. n<sup>os</sup> 4-10-16-18), les autres cas publiés ont été guéris chez des enfants et des adultes jeunes (Obs. n<sup>os</sup> 1-3-7-8-13-14-15).

De même, parmi les malades traités, certains sont arrivés à l'hôpital dans un état grave, alarmant même (Obs. n<sup>os</sup> 2-3-4-6-16) et atteints de signes méningés depuis parfois deux ou trois jours, huit jours dans l'observation n<sup>o</sup> 8.

Mais, chez tous, il existait un syndrome méningé au complet. L'affection a débuté presque toujours par de la céphalée tenace, des vomissements, de la fièvre. Puis les raideurs se sont installées et chez certains, les observations relatent l'apparition de purpura, d'arthralgie et de délire. Chez d'autres, le délire faisait place à une sorte de torpeur, de prostration ; l'état général était souvent très touché, à tel point que certains cas ont paru désespérés.

La ponction lombaire, pratiquée immédiatement dans de telles circonstances a ramené presque constamment un liquide purulent ou louche, hypertendu, avec grosse augmentation de l'albumine, disparition du sucre, élévation considérable du nombre des éléments blancs, le plus souvent altérés. A l'examen direct, on constatait la présence de nombreux diplocoques Gram négatif intra et extra-cellulaires dont la culture révélait ultérieurement le germe en cause et dans 9 cas (Obs. n<sup>os</sup> 2-3-5-10-11-12-15-17-18) le laboratoire a répondu qu'il s'agissait de méningocoques appartenant au groupe B, lequel germe, nous le savons s'attaque particulièrement aux jeunes enfants et aux nourrissons et est difficilement combattu par les injections intra-rachidiennes de sérum antiméningococcique.

Dans ce deuxième chapitre, nous nous proposons d'étudier la manière dont le traitement a été conduit, la nature des produits employés, leurs voies d'administration, leur posologie, les accidents qui peuvent

survenir et enfin, à la lumière des résultats cliniques et bactériologiques obtenus, nous essayerons de formuler les règles de traitement qui nous paraissent les meilleures.

### **Nature des produits employés.**

Du point de vue expérimental d'abord, puis du point de vue clinique, deux corps ont retenu l'attention des thérapeutes.

L'un, dérivé azoïque sulfamidé (produit coloré) (1), le sulfamido-chrysoïdine, découvert par Domagk en 1935.

L'autre, le para-amino-phényl-sulfamide ou 1162 F (produit non coloré) (2), découvert dans le laboratoire de M. Fourneau, à l'Institut Pasteur.

C'est surtout ce dernier produit qui a été employé (Obs. n<sup>os</sup> 1-2-3-5-6-7-9-10-11-12-13-14-15-16-17-18) et presque tous les cas de guérison rapportés ont été obtenus grâce à lui.

En effet, au point de vue expérimental, Rosenthal et Baüer ont montré que le 1162 F est plus efficace que le dérivé azoïque coloré et MM. Harvier et Per-rault (3) estiment « que le dérivé azoïque semble d'action plus douce, plus étalée; l'autre, le sulfamide d'action plus incisive et violente et que par consé-

1. Prontosil. Rubiazol.

2. En France : Septoplax, néo-coccyll, lyso-coccyll.

En Allemagne : Prontosil Album.

En Angleterre et aux Etats-Unis : sulfanilamide.

3. *Paris médical*, 11 décembre 1937.

quent ce dernier semblerait devoir l'emporter dans les cas d'urgence comme le traitement des méningites suppurées ».

### **Voies d'administration.**

Si nous nous reportons aux observations du chapitre premier nous constatons que la chimiothérapie organo-soufrée a été administrée par voie buccale, rectale, intra-rachidienne sous-cutanée et une fois par sonde nasale.

— 18 malades furent traités par voie buccale (Obs. nos 1 à 18).

— 3 malades furent traités par voie intra-rachidienne (Obs. nos 15-17-18). Il faut remarquer ici, que les injections intra-rachidiennes n'ont jamais été employées seules, mais toujours associées à d'autres modes d'administration du sulfamide, le plus souvent sous-cutané ou buccal.

— 1 seul malade fut traité par voie sous-cutanée (Obs. n° 10).

— 2 malades furent traités par voie intra-rectale (obs. n° 5 et 17).

— Plusieurs malades furent traités par la sonde nasale, dans le rapport de Waghelstein.

Il est bien entendu que nous ne considérons ici que les cas traités individuellement. Si nous tenons compte en effet des rapports et des observations globales des auteurs coloniaux et étrangers, les statistiques sont les suivantes :

280 malades traités par voie buccale,  
120 malades traités par voie intra-rachidienne,  
123 malades traités par voie sous cutanée.

Que faut-il déduire de ces modes d'administration ?

Incontestablement, nous voyons que la voie buccale est de beaucoup la plus employée. En premier lieu, c'est la méthode la plus facile, et, d'autre part, l'absorption du 1162 F. ne détermine aucun accident d'intolérance digestive. Enfin, nous savons, par les travaux expérimentaux de E. K. Marshall, M. O. Kendall Emerson, W. G. Cutting, que le sulfamide administré par voie buccale, passe avec une grande rapidité dans le sang et presque dans les mêmes délais dans le liquide céphalo-rachidien, avec une concentration égale environ à la moitié de la concentration sanguine. Depuis les travaux de Füller en effet, nous connaissons le moyen de réaliser le dosage de ce produit dans le sang, les urines et le liquide céphalo-rachidien, et par là-même de contrôler son efficacité et d'aider à établir sa posologie.

Pour ce mode d'administration, le sulfamide est donné sous forme de comprimés dosés à 0 gr. 50 en France et en général à 0 gr. 30 à l'étranger.

Le médicament est pris à doses fractionnées. Il est recommandé aux malades un régime riche en hydrates de carbone, pauvre en albumines et de ne faire usage d'aucun purgatif salin.

La voie intra-rachidienne, utilisée surtout en Amérique, et qui, au premier abord, semble être la plus logique, puisqu'elle permet de porter le produit *in situ*, tend depuis quelques mois à se généraliser.

On utilise une solution à 0,80 ou 0,85 %, tiédie au bain-marie, et, d'une manière générale, la quantité injectée est de 5 à 10 cm<sup>3</sup>, inférieure au volume de liquide céphalo-rachidien prélevé.

Surtout pratiquée outre-Atlantique, cette méthode dont Skwentker a été le promoteur, n'a pas été très employée en France, où elle ne paraît pas indispensable. Néanmoins, les thérapeutes français ne semblent pas opposés à cette méthode et pensent qu'il serait recommandé d'essayer de porter directement le produit dans la cavité rachidienne ; et, dans les observations nos 15, 16, 17, 18, les auteurs insistent sur la nécessité d'associer à la voie buccale, les injections intra-rachidiennes de sulfamide. Et, MM. Hawier et Perrault (1) terminent une de leurs communications en disant : « Le dosage du sulfamide dans le sang, les urines et le liquide céphalo-rachidien, permet de constater que si la voie buccale est bonne, le plein effet, pour une dose déterminée, ne sera acquis qu'après trois jours d'administration, ce qui incite, pour gagner du temps, à porter le produit directement dans les espaces sous-arachnoïdiens ».

Enfin, il semble bien que, dans certaines méningites graves, dues au méningocoque B et dans les

1. *Paris Médical*, 3 décembre 1938.

formes cloisonnées, où une action immédiate est nécessaire, il ne faille pas se contenter de la voie buccale et qu'il soit recommandable d'agir vite et fort, en portant la solution de 1162 F. *in-situ*. Par cette méthode, nous gagnons du temps, nous obtenons une concentration plus forte, et nous avons, de ce fait, plus de chances d'obtenir un meilleur résultat.

La voie sous-cutanée, très peu employée en France (une seule fois dans l'observation n° 10), est au contraire très généralisée en Amérique, associée d'ailleurs à la voie intra-rachidienne. Elle ne paraît pas donner de meilleurs résultats que la voie buccale; en tous cas, la solution est absorbée rapidement et ne provoque pas plus de réaction qu'une simple solution de NaCl. On utilise là encore, la même solution que pour les injections intra-rachidiennes.

Dans quelques cas, Waghelstein a fait absorber le produit en goutte à goutte (2 par 24 heures), réalisant ainsi une médication plus continue, ce qui est d'un grand intérêt, étant donné l'élimination rapide du para-amino-phényl-sulfamide.

Quant à la voie intra-rectale, elle ne fut employée que deux fois (obs. n° 5 et n° 17).

Il est évident que ces deux dernières voies sont des voies d'exception, uniquement employées dans les cas où les malades vomissent et rejettent en même temps le médicament absorbé par voie buccale.

La sonde nasale n'a été utilisée que par un seul auteur (publication de Waghelstein), chez des malades comateux, avec administration de sulfamide toutes les quatre heures.

### **Durée et posologie de ce traitement.**

Quelle a été la posologie de cette médication, à quel moment et pendant combien de temps a-t-elle été instituée ?

Dans les observations recueillies, nous constatons d'abord, que dans quelques cas, l'administration du sulfamide n'a pas été commencée immédiatement dès le diagnostic posé.

Dans les observations n<sup>os</sup> 1, 2, 8, 11, 15, 16, le traitement sulfamidique n'a été institué que vingt-quatre ou quarante heures après la ponction lombaire et après injection intra-rachidienne de sérum anti-méningococcique. De plus, dans l'observation n<sup>o</sup> 4 de MM. Béthoux, Gourdon et Rochedix, cette médication n'a été tentée que douze jours après le début de la maladie.

Dans les autres cas au contraire, le para-amino-phényl-sulfamide a été administré tout au début, seul ou associé au traitement sérothérapique.

Quelles ont été les doses employées, tant par voie buccale que par voie sous-cutanée ou intra-rachidienne ?

Dans la plupart des observations françaises, les

doses administrées ont été en général et pour les premiers jours de

|                                   |          |         |          |
|-----------------------------------|----------|---------|----------|
| pour les adultes.....             | 4 gr.    | à 7 gr. | par jour |
| pour les enfants de 10 à 15 ans.. | 3 gr.    | à 5 gr. | —        |
| pour les enfants de 2 à 10 ans... | 1 gr. 50 | à 4 gr. | —        |
| pour les nourrissons .....        | 1 gr.    | à 2 gr. | —        |

Néanmoins, dans l'observation n° 15 de MM. Marquézy, Launay et Mlle Mage, chez un garçon de 16 ans, les doses de sulfamide administrées ont été de 7 gr. par jour pendant les sept premiers jours, puis à doses décroissantes pendant les douze jours suivants. Au total, ce malade avait reçu : 90 gr. de 1162 F *per os*, plus 117 cm<sup>3</sup> de la solution à 0,8 %, en injections intra-rachidiennes.

De même, dans l'observation n° 18 de MM. Germain et Gautron, les doses administrées ont été de 8 gr. par jour au début, *per os*, plus 25 à 30 cm<sup>3</sup> de la solution à 0,8 % intra-rachidienne ; progressivement on diminua l'intensité du traitement. Au total, ce malade en vingt-trois jours avait reçu : 107 gr. de sulfamide *per os* et 0 gr. 76 dans le rachis.

Considérons maintenant les rapports des auteurs anglo-américains et voyons à quelle posologie ils ont recours.

Pour les 11 cas, publiés par Schwentker, le traitement fut conduit de la manière suivante :

Dès le diagnostic posé, injection intra-rachidienne de 10 à 30 cm<sup>3</sup> de la solution à 0,8 %, soit environ

0 gr. 10 à 0 gr. 25 de sulfamide. Cette injection fut précédée de la soustraction d'un volume de liquide céphalo-rachidien dépassant de 5 à 10 cm<sup>3</sup> le volume de la solution injectée. En même temps, on administre, par voie sous-cutanée 100 cm<sup>3</sup> de la solution par 18 kgr. de poids du sujet, soit environ 2 gr. 5 de sulfamide pour un malade de 60 kgr. Le traitement est répété deux fois par jour, pendant les deux premiers jours, puis, dans la suite une seule fois par jour.

Chez quelques malades, le traitement fut poursuivi pendant plusieurs jours par la voie sous-cutanée.

Willien (1) a traité 5 malades, plus ou moins grièvement atteints et dont les âges variaient entre 18 mois et 26 ans, par la technique suivante :

- 1<sup>o</sup> Injections sous-cutanées initiales d'une solution de 0,8 % de sulfamide (0 gr. 05 par kgr.) ;
- 2<sup>o</sup> Administration orale du produit toutes les quatre heures (jour et nuit) ;
- 3<sup>o</sup> Doses allant jusqu'à 1 gr. toutes les quatre heures suivant l'état et l'âge du malade ;
- 4<sup>o</sup> Continuation de la thérapeutique à doses réduites, pendant une dizaine de jours après le retour à la normale.

Dans l'observation de Banks, le sulfamide fut employé à doses massives pendant les trois premiers jours :

1. *Journ. Amér. Méd. Assoc.*, 26 février 1938.

|          |             |                 |          |
|----------|-------------|-----------------|----------|
| Moins de | 1 an.....   | 3 gr.           | par jour |
| —        | 2 ans.....  | 4 gr. 5         | —        |
| —        | 5 ans.....  | 4 gr. 5 à 6 gr. | —        |
| —        | 10 ans..... | 6 gr. à 7 gr.   | —        |
| —        | 15 ans..... | 9 gr. à 10 gr.  | —        |
| Plus de  | 40 ans..... | 9 gr.           | —        |

Dans le rapport de Waghelstein, portant sur 111 cas, le traitement a été conduit comme suit :

Immédiatement après la ponction lombaire, cet auteur fait absorber au malade une dose initiale de produit égale à la dose journalière soit

|                              |                   |
|------------------------------|-------------------|
| chez l'adulte.....           | 5 à 6 gr.         |
| chez l'enfant.....           | 0 gr. 25 par kgr. |
| chez les grands enfants..... | 1 gr. par 9 kgr.  |

La chimiothérapie est ensuite continuée une semaine à doses décroissantes.

Toutes ces doses s'étendent uniquement pendant les premiers jours (2 à 4 en général). Après constatation du liquide céphalo-rachidien redevenu stérile, abaissement de la température et amélioration des signes méningés, la thérapeutique est poursuivie pendant encore huit à dix jours à des doses décroissantes.

De plus, et ceci est d'une importance capitale, nous remarquons que le 1162 F est toujours donné à doses fractionnées et de la manière suivante : la première prise comprend en général, la moitié ou le tiers de la dose quotidienne ; l'autre moitié ou les deux autres tiers étant administrés à doses fractionnées toutes les quatre ou six heures.

En somme, tous les auteurs sont d'accord pour administrer un traitement précoce, avec des doses relativement élevées pendant deux à quatre jours, doses qui seront diminuées dans les jours suivants.

### **Résultats obtenus avec cette thérapeutique.**

Chez tous les malades atteints de méningite cérébro-spinale, le traitement sulfamidé a modifié du tout au tout le pronostic, et notamment chez les nourrissons et les jeunes enfants ; actuellement, cette maladie évolue le plus souvent vers la guérison. Et, tant au point de vue clinique, qu'au point de vue du laboratoire, l'évolution est rapide et favorable.

Cliniquement, au bout de vingt-quatre, quarante-huit heures, la température qui était à 39°-40°, baisse et redescend à la normale. Craddock cite même un cas où la température est retombée à la normale en douze heures, à la suite d'administration de Prontosil-album. De plus, dans l'observation n° 4 de MM. Béthoux, Gourdon et Rochedix, la température qui depuis douze jours oscillait entre 39° et 40°, s'est abaissée progressivement pour atteindre 37° en quatre jours, à partir du moment où a été institué le traitement sulfamidé.

Dans quelques cas, il est vrai et notamment dans l'observation n° 12, cette température a subi par la suite une réascension que les auteurs expliquent par le fait d'une réaction sérique ou d'un traitement cessé trop précocement.

Le pouls semble suivre la courbe de la température ; dans les observations n<sup>os</sup> 2 et 3 cependant, il atteignait encore 120, quand la température n'était qu'à 37°.

L'intensité du signe de Kernig, de la raideur de la nuque s'atténue de même en deux à trois jours.

L'état général s'améliore parallèlement ; la prostration, l'hébétude ou le délire, subissent une régression analogue. Dans l'observation n<sup>o</sup> 16, néanmoins, les auteurs signalent l'état d'obnubilation du malade qui ne reprendra son psychisme normal qu'un mois après le début de sa maladie.

Mais, c'est surtout l'examen du liquide céphalo rachidien qui permet d'apprécier sûrement les progrès réalisés. Par des ponctions lombaires, pratiquées en séries, il nous est possible de constater, avec quelle rapidité d'un jour à l'autre, le liquide céphalo-rachidien se modifie d'une manière favorable.

En général en vingt-quatre, quarante-huit heures, parfois en trois ou quatre jours, mais rarement, le liquide céphalo-rachidien de trouble et purulent devient clair et limpide. Le nombre des éléments blancs parfois très élevé au début (3.200 éléments dans l'obs. n<sup>o</sup> 10), (3.400 dans l'obs. n<sup>o</sup> 18), dont parfois 90 à 95 % de polynucléaires altérés, diminue progressivement. Les méningocoques ne sont en général plus décelables à l'examen direct après quarante-huit heures et après trois ou quatre jours, lesensemencements ne permettent plus de retrouver le germe.

Dans l'observation n° 15, cependant, on note un retour offensif des méningocoques, décelables à l'examen direct, alors que deux jours auparavant, le liquide était stérile. Une nouvelle injection de 6 cm<sup>3</sup> de sulfamide en solution à 0,8 % fit disparaître définitivement les méningocoques.

Parallèlement, le taux d'albumine, allant jusqu'à 6 gr. 25 dans l'observation n° 4, baisse et la glycorachie s'élève.

Donc, en quatre jours au maximum, tous les symptômes se sont améliorés et le liquide céphalo-rachidien est redevenu stérile, ce qui permet, à ce moment de diminuer notablement les doses, mais de continuer le traitement de peur des rechutes ou des complications.

A noter que, dans toutes les observations, la guérison a été rapide, complète, définitive, sans séquelles.

#### **Accidents pouvant survenir au cours du traitement.**

Dans aucune des observations, les auteurs n'ont eu à déplorer d'accidents dus à l'ingestion ou aux injections de para-amino-phényl sulfamide.

Tout au plus, pourrions-nous parler d'incidents, si nous entendons par là, la cyanose qui apparaît dans les premiers jours et dont la pathogénie reste encore obscure. Cependant, dans deux observations (n° 2 et 3) les auteurs rapportent un état comateux avec grande fatigue, s'accompagnant de tachycardie. Enfin

dans l'observation n° 18, les médecins de la marine, Germain et Gautron signalent de la cyanose des lèvres et des ongles, avec présence de sulfhémoglobine à l'examen spectroscopique du sang.

Mais, dans tous les autres cas, et même chez les médecins coloniaux et étrangers où pourtant les statistiques sont imposantes, nous ne relevons aucune mention d'accidents. Nous savons cependant que des cas d'accidents plus graves ont été rapportés, notamment par MM. Harvier et Perrault (1), et MM. Martin et Delaunay (2).

Nous ne les citerons que pour mémoire, n'ayant jamais été observés dans le traitement des méningites cérébro-spinales. Nous pouvons les grouper en

- accidents cutanés : éruptions, ictères ;
- accidents sanguins : anémie, agranulocytose ;
- accidents digestifs : vomissements, diarrhée ;
- accidents rénaux : acidose.

Donc, peu ou pas d'accidents à part la cyanose et l'acidose ; cette dernière d'ailleurs est toujours combattue par l'administration de bicarbonate de soude, prescrit en même temps que la médication sulfamidée. Quant à la cyanose, tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître qu'elle ne contre-indique nullement le traitement, s'agissant d'une maladie presque toujours mortelle, en dehors de la sulfamidothérapie.

(1) Chimiothérapie sulfamidée. *Paris-Médical*, 11 décembre 1937, 5 nov. 1938.

(2) *Annales Médico-Chirurgicales*, mars 1938.

### **Thérapeutique.**

Comment faut-il, à la lumière des observations rapportées, conduire le traitement d'une méningite cérébro-spinale ?

Si nous considérons la thérapeutique employée dans les cas cités dans le chapitre premier, nous constatons que chez de nombreux malades, le premier réflexe du médecin a été de faire une ponction lombaire et, devant la purulence du liquide retiré, de pratiquer immédiatement une injection intra-rachidienne de sérum antiméningococcique polyvalent. Dans ces cas, le sulfamide a été employé simultanément à la sérothérapie ou substitué à elle, le sérum n'ayant donné aucun résultat favorable.

Chez d'autres malades, au contraire, le traitement sérothérapique n'a pas été institué, et d'emblée on a eu recours aux produits sulfamidés.

Nous nous trouvons là en présence de deux modalités de traitement ; que faut-il en penser ?

Si nous examinons les résultats apportés dans les deux cas, nous trouvons qu'ils sont à peu près les mêmes et que les deux manières donnent sensiblement le même pourcentage de guérisons.

Il semble bien que les Américains tendent de plus en plus à délaisser le sérum au profit du sulfamide, comme le montrent leurs nombreuses statistiques. Néanmoins, certains auteurs restent fidèles au traitement sérothérapique associé au traitement sulfamidé.

Dans une série de 59 malades, dont 10 enfants, traités à la fois par le sérum et le sulfanilamide, les guérisons, dit Banks, très rapides et la stérilisation du liquide céphalo rachidien en vingt-quatre heures, sont tout en faveur de la méthode.

De même, Sara E. Braham et S. M. Rosenthal (1), pensent que la combinaison de la sérothérapie et de la chimiothérapie donne de meilleurs résultats que leur emploi isolé. Seule la thérapeutique mixte, leur semble efficace, les deux produits exerçant une action synergétique.

Cependant, dans de nombreuses observations, nous ne trouvons pas mention d'un traitement sérothérapique et pourtant les résultats obtenus ont été des plus heureux (obs. n<sup>os</sup> 8, 9, 14, 15, 16, 17, 18).

Certains auteurs vont même parfois jusqu'à penser que l'association sérothérapique et chimiothérapique exerce une influence défavorable et même néfaste. Nous citerons à ce sujet un extrait de la communication de M. Tixier (2) : « Nous pensons que le sérum antiméningococcique, dit-il, doit être maintenant rigoureusement proscrit et cela pour plusieurs raisons ; d'abord parce qu'il est presque toujours inopérant. La mortalité de la méningite cérébro-spinale à méningocoques B du nourrisson, traitée par le sérum, varie selon les épidémies de 46 % (Debré) à 80 % (Weill-Hallé), alors que le sulfamide guérit presque à

1. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 24 juillet 1937.

2. *Archives de Médecine des Enfants*, octobre 1938 : « Traitement des méningites aiguës par le sulfamide ».

coup sûr tous les cas, pourvu que le début du traitement sulfamidé soit mis en œuvre aussi près que possible du début de la maladie. Ensuite, le sérum fait le premier jour entraîne généralement, après une incubation de huit à dix jours, une réaction sérique ; celle-ci est d'autant plus gênante qu'il est bien difficile de savoir si les phénomènes généraux ultérieurs sont ceux de la réaction sérique, ou s'ils sont au contraire, les témoins d'une rechute... En présence d'une méningite cérébro-spinale dont on ne connaît pas le germe causal, le réflexe du médecin ou de l'interne de garde est de faire une injection intra-rachidienne de sérum antiméningococcique. Ce geste est à la fois inutile et néfaste, puisqu'il entraîne dans la convalescence, des troubles généraux d'interprétation délicate. Enfin je suis convaincu que la sérothérapie longtemps poursuivie, dans un cas donné, rend les méningocoques résistants non seulement à l'égard du sérum, mais également résistants, ce qui est plus grave, vis-à-vis du sulfamide. »

Devant ces opinions opposées, quelle conduite adopter ? Nous pensons ; avec MM. Armand-Delille, Lestocquoy, Paillas et R. Tiffeneau, qu'il faille, pour l'instant, tenter dans la mesure du possible la sérothérapie. Si aujourd'hui, son action est déficiente, longtemps elle nous a donné d'excellents résultats. De plus, toute méthode même très sûre, comme la sulfamidothérapie, ne met pas à l'abri de certaines déceptions et c'est pourquoi nous accordons notre préfé-

rence à l'association sérum-sulfamide. Nous savons bien que la sérothérapie est une méthode difficile et délicate à conduire, qu'elle réclame une application précoce, mais qu'en aucun cas, cette application ne doit dépasser quatre à cinq jours. L'injection de sérum sera toujours faite intra-rachidienne, associée aux injections sous-cutanées et intra-musculaires ; le sérum employé sera polyvalent au début, pour céder aussitôt la place au sérum correspondant à la variété de germe en cause qu'aura décelée la culture.

Nous ne sommes cependant pas ennemis de penser, que dans un avenir très prochain, si la sulfamidothérapie continue à donner les beaux résultats que nous avons enregistrés, cette méthode pourra l'emporter définitivement sur la sérothérapie.

Mais, de l'avis de M. Armand-Delille (1), quelle que soit l'opinion professée sur la valeur de la sérothérapie, un point reste hors de discussion, la nécessité de la ponction lombaire et du drainage, avec ou sans lavage spinal. MM. Dopter et Laisné estiment que les ponctions lombaires répétées permettent l'évacuation des produits toxiques qui interviennent dans la genèse des phénomènes généraux et préconisent de les répéter pour évacuer le liquide céphalo-rachidien comme s'il s'agissait d'un abcès.

De plus, et ceci nous paraît d'un grand intérêt, les ponctions lombaires répétées nous permettent de

1. La sérothérapie et les éléments nouveaux du traitement de la méningite cérébro-spinale. *Annales Médico-chirurgicales*, mars 1938.

suivre de jour en jour l'évolution de la maladie et de contrôler au point de vue bactériologique, les résultats favorables fournis par la clinique.

#### A. — TRAITEMENT CURATIF.

Ayant essayé de résoudre la question de la sérothérapie, nous allons nous efforcer maintenant de donner les grandes règles de conduite et la posologie de la sulfamidothérapie.

Il semble bien qu'il faille discerner un traitement *d'attaque*, institué immédiatement et à doses élevées pendant deux à trois jours et un traitement *d'entretien* à doses progressivement décroissantes, maintenu pendant huit à dix jours.

Notons que l'emploi simultané du sérum n'influera en rien sur les doses préconisées.

##### a) *Traitement d'attaque.*

Par voies { Buccale ou rectale.  
Intra-rachidienne.  
Sous-cutanée.

##### 1<sup>o</sup> Voie buccale ou rectale :

|                 |                        | En grammes |
|-----------------|------------------------|------------|
| Doses par 24 h. | { Adultes.....         | 5 -7       |
|                 | { Entre 10-18 ans..... | 3,5-5      |
|                 | { Entre 2-10 ans.....  | 2 -3,5     |
|                 | { Entre 3-12 mois..... | 1 -2       |

Il est bien entendu que ces doses doivent être fractionnées. La première dose administrée comprendra la moitié de la dose quotidienne ; l'autre moitié sera prise à doses fractionnées, toutes les quatre ou six heures, dans le courant de la journée.

2<sup>o</sup> Voie intra-rachidienne (solution à 0,8 %) :

|                 |   |                      |                    |
|-----------------|---|----------------------|--------------------|
| Doses par 24 h. | } | Adultes.....         | 20 cm <sup>3</sup> |
|                 |   | Entre 10-18 ans..... | 20 cm <sup>3</sup> |
|                 |   | Entre 2-10 ans.....  | 15 cm <sup>3</sup> |
|                 |   | Entre 3-12 mois..... | 10 cm <sup>3</sup> |

La voie intra-rachidienne ne sera utilisée qu'associée à la voie buccale ou sous-cutanée.

3<sup>o</sup> Voie sous cutanée. — Les doses seront égales à la moitié des doses prises par la voie buccale et cette voie d'exception sera réservée aux cas où les vomissements rendent la voie buccale inutilisable.

#### b) *Traitement d'entretien.*

Après constatation du liquide céphalo-rachidien stérile, le produit sera à ce moment, presque exclusivement donné par la bouche, toujours à doses fractionnées.

La dose sera égale à la moitié de la dose d'attaque et sera diminuée progressivement dans les jours suivants.

En résumé, le traitement sera précoce, de courte durée et énergique au début, pour être poursuivi à doses moins élevées jusqu'à guérison totale.

C'est la voie buccale qui sera le plus largement utilisée, étant la plus pratique. Néanmoins, il semble bien que la voie intra-rachidienne ne doive pas être considérée toujours comme une voie d'exception. De plus en plus, elle paraît utilisée et généralisée, alors qu'il y a quelque temps à peine, elle était réservée en France, tout au moins, aux seules formes très graves où il fallait agir vite.

Avec ce traitement chimiothérapique, il sera recommandé pour éviter l'acidose, de prescrire du bicarbonate de soude ou des boissons alcalines.

De plus, toutes les fois que cela sera possible, on contrôlera le résultat du traitement par l'examen du liquide céphalo-rachidien ; la constatation de la disparition du germe en cause et l'aspect normal du liquide constituant les caractères les plus importants de la guérison.

#### B. — TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE.

Il semble aussi intéressant que le traitement curatif, étant donné l'efficacité du sulfamide uniquement donné *per os*, à petites doses. Il est prouvé en effet que les épidémies s'arrêtent, dès l'institution de ce traitement.

Ainsi donc, dans l'état actuel de nos connaissances, et nous basant sur un grand nombre d'observations, nous pouvons dire avec MM. Harvier et Perrault que le traitement des méningites aiguës à méningocoques

relève avant tout de la sulfamidothérapie. Celle-ci en a complètement transformé le pronostic. Son indication est formelle et tout à fait hors de doute.

Nous avons, dans un paragraphe précédent, donné l'opinion des auteurs sur l'association sérum-sulfamide. Mais, quoi qu'il en soit, il est démontré aujourd'hui que la sulfamidothérapie à elle seule est capable d'assurer la guérison. C'est une méthode sûre, facile à appliquer, en général bien supportée, qui permet d'obtenir avec rapidité de remarquables résultats. Le pronostic hier encore si sombre des méningites cérébro-spinales est aujourd'hui complètement transformé. Et, dans les zones coloniales encore ingrates où les épidémies sont si fréquentes et si meurtrières et où la sérothérapie est une méthode bien difficile à pratiquer, nous possédons maintenant un remède puissant, curatif et même préventif, pour lutter contre cette redoutable maladie.

---

## CONCLUSIONS

---

La découverte des propriétés anti-méningococciques du sulfamide et de ses dérivés, a apporté d'importantes modifications dans le traitement des méningites cérébro-spinales à méningocoques. Il y a quelques années à peine, les injections intra-rachidiennes, associées aux injections sous-cutanées et intra-musculaires de sérum anti-méningococcique, constituaient une règle formelle. Depuis trois ans, on a rapporté plusieurs cas de méningites cérébro-spinales guéries par la chimiothérapie.

Dans toutes les observations que nous rapportons, la preuve bactériologique de la nature méningococcique a été faite. Il s'agissait même, dans plusieurs cas, de méningocoque B. La plupart des observations concernent des nourrissons et des enfants, les autres ont trait à des adultes ou des sujets âgés. Chez quelques malades, on notait une profonde atteinte de l'état général et le pronostic paraissait d'une haute gravité. Ces cas ont pourtant tous été suivis de guérison.

Le fait le plus caractéristique de l'action du sulfamide semble être la diminution, puis la dispa-

rition du microbisme qui s'effectue en général, en quelques jours seulement. La température elle aussi, revient à la normale ; il en est de même des signes généraux. La réaction cytologique purulente semble régresser plus lentement. La guérison est toujours complète, sans séquelles. Rarement on peut observer une rechute au cours de l'évolution, d'où nécessité d'un traitement d'entretien.

Au point de vue thérapeutique, nous proposons un traitement d'attaque avec les dérivés sulfamidés incolores, à doses élevées, puis un traitement d'entretien, avec les mêmes produits, mais à doses décroissantes. Le traitement est toujours bien supporté. Parfois cependant, les doses élevées de sulfamide font apparaître la cyanose ; toutefois cette cyanose est dans la règle bénigne ; elle ne constitue en tout cas, nullement une contre-indication à l'utilisation de cette médication,

Ainsi le traitement de la méningite cérébro-spinale s'est considérablement modifié dans ces dernières années où il semble que l'ère de la sérothérapie ait fait place à l'ère de la chimiothérapie. En fait, à l'heure actuelle, la médication sulfamidée constitue l'arme la plus efficace dont nous disposons contre cette affection. Mais cette médication n'est pas exclusive ; on peut lui associer la sérothérapie anti-méningococcique.

Toutefois, il semble que la plupart des auteurs

considèrent aujourd'hui la chimiothérapie sulfamidée comme le seul traitement véritablement efficace et qui tend de plus en plus à devenir l'unique remède employé dans les méningites cérébro-spinales.

Vu :

Le Président de la thèse,

TANON.

Vu :

Le Doyen de la Faculté,

TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

- Armand-Delille, Lestocquoy, Tiffeneau, Wolinetz, Meyer.* — Chimiothérapie de la méningite cérébro-spinale à méningocoques. Observation d'un cas traité avec succès chez un enfant (Soc. Méd. Hôp. Paris, 29 octobre 1937).
- Armand-Delille, Lestocquoy, Paillas et Tiffeneau.* — Méningite cérébro-spinale à méningocoques chez un nourrisson (Soc. Méd. Hôp. Paris, 29 octobre 1937).
- Banks.* — Sérum et sulfanilamide dans les méningites méningococciques aiguës (Lancet, 2 juillet 1938).
- Bethoux, Gourdon, Rochedix.* — Un cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques B, guéri par le carboxy-sulfamido-chrysoidine combiné à la sérothérapie (Annales médico-chirurgicales, octobre 1937).
- Buttle, Gray et Stephenson.* — Lancet, t. I, 1936, p. 1286.
- Chouroff.* — Indications et accidents du para-amino-phenyl-sulfamide (Presse Médicale, 30 avril 1938).
- Craddock.* — Sulfanilamide et méningites (Brit. Med. Journ., 18 juin 1938).
- Daré, Zagdoum (Mme) et Oemischen (Mlle).* — Un cas de guérison de méningite cérébro-spinale par le traitement sulfamidé (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 4 nov. 1938).
- Deglos.* — Un nouveau cas de méningite cérébro-spinale traitée par un dérivé benzénique sulfuré (Soc. de Pédiatrie, mai 1938).
- Dopter (Ch.).* — Traitement de la méningite cérébro-spinale. Paris, 1936.

*Fourneau, Tréfouël, Tréfouël (Mme), Nitti et Bovet.* — Soc. de Biologie, 1936.

*Füller.* — Lancet, 1937, t. I.

*Harvier et Perrault.* — Chimiothérapie sulfamidée (Paris Médical, 11 décembre 1937 et 3 décembre 1938).

*Lemaire, Gillot et Raynal.* — Méningite cérébro-spinale à méningocoques traitée par le 1162 F (Algérie Médicale, août 1938).

*Lereboullet.* — Méningite purulente à méningocoques chez un enfant de 17 mois, traitée par la chimiothérapie (Soc. de Pédiatrie, 15 février 1938).

*Marquezy, Launay, Mage (Mlle).* — Deux cas de guérison de méningite cérébro-spinale à méningocoques, après traitement exclusif par le 1162 F. (Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 14 octobre 1938).

*Martin (R.).* — Conduite du traitement des méningites purulentes par le 1162 F. (Paris Médical, 5 nov. 1938; Soc. Méd. des Hôp., 4 juin 1938).

*Martin (R.) et Delaunay.* — Incidents et accidents de la thérapeutique par les dérivés organiques du soufre (Ann. Méd chir., mars 1938)

*Mornet et de l'Ecluse.* — Méningite cérébro-spinale guérie par le carboxy-sulfamido-chrysoïdine (Presse Médicale, 11 juin 1938).

*Morton, Ewing et Ebsworth.* — Sulfamidothérapie de la méningite à méningocoques (Brit. Med. Journ., 25 juin 1938).

*Muraz, Chirle, Quéguinier.* — Essais comparés de traitements de la méningite cérébro-spinale dans les régions coloniales rurales (Niger) (Presse Médicale, 16 juillet 1938).

*Pujol et Guichon.* — Un cas de guérison de méningite cérébro-spinale à méningocoques B, traitée par le sulfamide (Presse Médicale, 27 août 1938).

*Sara, Braham (E.) et Rosenthal (S. M.)* — Thérapeutique mixte dans les infections expérimentales de la souris, dues

- au méningocoque (J. Amer. Med. Assoc., 24 juillet 1937).
- Schmidt*. — Un cas de guérison de méningite cérébro-spinale traitée par le sulfamide (Deutsche Medizinische Wochenschrift).
- Swentker, Gelman et Long*. — Traitement de la méningite à méningocoques par le sulfamide (J. Amer. Med. Ass., 24 avril 1937).
- Tiffeneau (R.) et Meyer*. — Traitement de la méningite cérébro-spinale à méningocoques par le para-amino-phényl-sulfamide (Paris Médical, 18 sept. 1937).
- Tixier (L.)*. — Traitement des méningites aiguës par le sulfamide (Archives de Méd. des Enfants, octobre 1938).
- Waghelstein*. — Le sulfanilamide dans le traitement de 106 cas d'infections méningococciques (J. Amer. Med. Assoc., 10 décembre 1938).
- Weill-Hallé, Meyer (J.-J.), Tiffeneau (R.)*. — Méningite cérébro-spinale à méningocoques chez un nourrisson (Soc Méd. Hôp. Paris, 29 octobre 1937).
- Weill-Hallé, Cocheme, Lautmann (Mlle)*. — Méningite purulente à méningocoques. Guérison après sérothérapie et chimiothérapie associées (Soc. de Pédiatrie, 15 févr. 1938).
- Willien*. — J. Amer. Med. Assoc., 26 février 1938.



